

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970 / 1971

N° 10

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

P A R

Jean - Luc MORENO

né le 25 Juillet 1937

à Casablanca (Maroc)

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ETUDE CLINIQUE ET VIROLOGIQUE DE L'EPIDEMIE DE
MENINGITES A VIRUS DE L'HOPITAL TROUSSEAU DE PARIS (1968)

1970

PRESIDENT DE THESE : Professeur R. LAPLANE

DEDICACES

---oOo---

A MA FEMME

MES PARENTS

A MES ENFANTS

MA SOEUR

A MON AMI PIERRE ALFONSI

-oOo-



- A MES MAITRES D'INTERNAT :

Le Pr. Agé. BRICOUT qui m'a inspiré
cette thèse.

Au Pr. R. LAPLANE qui m'a fait l'hon-
neur de la présider.

Aux Prs. JULIEN MARIE

P. MOZZICONACCI

P. ROYER

Aux Drs. J. WEILL

R. MANDE

P. GRENET

Aux Prs. Agés. PERELMAN

HENNEQUET

ATTAL

Au Dr. BADOUAL

Au Laboratoire de l'Hôpital TROUSSEAU

A MM. J. REGNARD

JM HURAUX

J. LEBON

A Mme DE SAINT MAUR

A MON AMI JACQUES YMAR qui a réalisé
l'impression de ce travail

-----oOo-----

I - I - 1970

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.) AUBIN (A.) BENARD (H) BULLIARD (H)
CADENAT (F.) CHABROL (E.) DEBRE (R.) FEY (B.) GAILLARD (H.)
CASTINEL (P.) HALPHEN (E.) HAZARD (R.) HEUYER (G.) LANTUEJOUL
(P.) LAROCHE (G.) LAVIER (G.) LEVY-SOLAL (E.) LIAN (C.)
MATHIEU (P.) MOCQUOT (P.) MONOD (R.) MOREAU (R.) MOULONGUET(P.)
MOQUIN (M) OLIVIER (E.) PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS
(D.) PIEDELIEVRE (R.) QUENU (J.) RICHET (C.) SENEQUE (J.)
STROHL (A.) TANON (L.) VERNE (J.).

DOYEN

Gaston CORDIER

1er ASSESSEUR

Daniel BARGETON

2° ASSESSEUR

Paul CASTAIGNE

I. - PROFESSEURS

I° - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie

DELMAS (A.)

Anatomie pathologique

DELARUE (J.)

Anesthésiologie

BAUMANN (J.)

Biochimie médicale

(JAYLE (M.F)

(SCHAPIRA (G.)

Biologie appliquée à l'Education
physique et aux sports

CHAILLEY-BERT (P.)

Biologie médicale

FAUVERT (R.)

Cancérologie médicale et sociale

BERNARD (J.)

Embryologie

TUCHMANN (H.)

Histoire de la médecine et de la
chirurgie (Lariboisière)

JOANNON (P.)

Histologie

GIROUD (A.)

Hygiène et médecine préventive

BOYER (J.)

Médecine du travail

DESOILLE (H.)

... / ...



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551512_0016

Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	(BINET (L)
	(BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	(DOGNON (A)
	(DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P)
	(POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHONN (L)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) REDON (H)

... / ...

Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L.)
(Cochin	ABOULKER (P.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales (Pitié	CORLIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	CLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (enfants-malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (enfants-malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)

... / ...

	(Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	(Broussais	LENEGRE (J.)
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L.)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie		
(Bichat		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et		
des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	(Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales(Foch (Suresnes)		MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique		
(Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique(Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture		
Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale(Enfants-malades)		MARLE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile		
(Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale		
(Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique Thérapeutique chirurgicale		
(Vaugirard)		ROUX (M;°
Clinique thérapeutique médicale		
(Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POTILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H.)
	(LHERMITE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET
MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	Pha.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (G.) (OLIVIER (G.) (pr. s. ch.
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle F. (pr. s. ch. (ABELANET (R.) (CHOMETTRE (G.) (GOUYGOU (CH.) m.conf. (NEZELOFF (CH.) (ORCEL (L.) (PALM LAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (pr.s.ch (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)

Biochimie médicale	(BAULIEU et m.conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J.CL) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	PAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (F.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Orthopédie	(JULET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J.P) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.L) (DUBOST (ch.) (DUBOST (cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) (cl. de GAUCIART D'ALLAINES (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PEIROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHEIDER (J.)

Pathologie expérimentale	{ BENHAMOU (J.P.) { BERTHAUX (P.) { BOIVIN (P.) { CROSNIER (J.) { HARTMANN (L.) { LOEPER (J.) pr.s.ch. { MAURICE (J.) { MIKOL (CL) { RICHET (G.)
Electro-Radiologie	(LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) { BILSKI-PASQUIER { (G.) { DAUSSET (J.) { DUHAMEL (G.)
Histologie	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. { MAROIS (M.) { RACADOT (J.)
Hydrologie	{ BESANCON (F.) { CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) pr.s.ch. { BLANCHER (G.) { CORRE-HURST (Mme J.) { SAPIN JALOUSTRE (H.)
Maladie infectueuses	{ BASTIN (R.) pr.s.ch. { DUPONT (V.)
Médecine légale	{ FOURNIER (E.) { GUENIOT (M.) { HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) { HERVET (E.) { LE LORIER (G.) { LEVY (J.) { MORIN (P.) { MUSSET (R.) { ROBLEY (M.) { SENEZE (J.) { SUREAU (C.) { THOYER-ROZAT (J.)

Ophtalmologie

(BREGÉAT (P.)
(DUBOIX (A.)
(SARAUX (H.)

Pathologie médicale

(AUSSANAIRE (M.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUL (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)
(COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(CORY (C.)
(TIENNE (J.P.)
(FREZAL (J.)
(FRITEL (D.)
(HENNEQUET (A.)
(HIMBERT (J.)
(HOUSSET (E.)
(LAROCHE (CL.)
(LESOBRE (R.)
(LEVEQUE (B.)
(MACREZ (C.)
(MOREAU (L.)
(NICK (J.)
(ROYER (P.)
(TOURNEUR (R.)
(WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-puériculture

(LAFOURCADE (J.)
(LEPERCQ (G.)
(MANDE (R.)
(MOZZICONACCI (P.)
(POLONOVSKI (C.)
(ROSSIER (A.)
(VIALATTE (J.)

Psychiatrie

PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile

(DENIKER (P.)
(DUCHE (D.)
(FLAVIGNY (H.)

Rhumatologie

(DELABRE (F.)
pr.s.ch.

Pharmacologie

(BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie

(BARRES (G.)
(DEJOURS (P.)pr.s.ch.
(DURAND (J.)
(GIRARD m.conf.

Physiologie	(BARRES (G.) (DEJOURS (P.)pr.s.ch. (DURAND (J.) (GIRARD m.conf. (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(CHANTEUR (J.) (COUGEROT (L.)m.conf. (pr.s.ch. (GREMY (F.) m.conf. (MILHAUT (G.) (PELLERIN (F.) (ROUCAYROL (J.CL) (TUBIANA (M.)m.conf.
Pneumo phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.) (RENAULT (P.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) (m.c. agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III. PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE
COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Anatomie	(DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(VERNE (J.M)
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)

... / ...

Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr.s.ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI E.) (LAUNAY C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	(Mlles DUMAITRE (F.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaire	(Mmes CONTET (J.) FORGET (G.) Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

P L A N

---oOo---

- I INTRODUCTION
- II GENERALITES SUR LES COXSACKIE VIRUS
 - 1 CLASSIFICATION
 - 2 RAPPEL DES CARACTERES
 - a) Physico-chimiques
 - b) Cycle du virus. Excrétion virale
 - c) Réplication virale
 - d) Constitution antigénique
 - e) Culture
 - 3 POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL
 - 4 EPIDEMIOLOGIE
 - 5 PATHOGENIE DE L'ATTEINTE NERVEUSE
 - 6 TABLEAU DES CORRELATIONS CLINIQUES OBSERVEES
- III RESUME DES OBSERVATIONS PERSONNELLES
- IV COMMENTAIRES CLINIQUES
- V PLANCHES
- VI COMMENTAIRES VIROLOGIQUES
- VII PLANCHES
- VIII CONCLUSION
- IX BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

-----oOo-----

L'isolement dans plus de 100 cas de Coxsackie A 21 virus chez des enfants au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Trousseau à Paris, dans le deuxième semestre 1968 a permis d'étudier une importante épidémie dont la plupart des cas étaient des méningites lymphocytaires, chez des enfants hospitalisés dans les services de pédiatrie de l'hôpital même.

N'ont été retenus que 79 cas dont l'étude clinique et virologique a été complète.

L'intérêt de cette étude relevait du caractère original de l'étiologie, car ce virus n'est pas réputé avoir un tropisme méningé, et des possibilités offertes concurremment de réaliser une étude sérologique comparative d'enfants hospitalisés pour d'autres motifs que l'infection virale retrouvée.

Après avoir rappelé les généralités sur les coxsackie virus nous présenterons les résumés des observations ainsi que les commentaires cliniques et virologiques qu'elles appellent.

Enfin, le profil épidémiologique sera précisé, grâce à l'étude systématique des sérums de tous les malades hospitalisés pendant la même période à l'hôpital Trousseau. Cette étude a été réalisée par la méthode de fixation de complément.

---oOo---

GENERALITES SUR LES INFECTIONS A COXSACKIE VIRUS

-----000-----

Le premier sérotype de coxsackie virus a été isolé en 1948 par DALDOFF et depuis on a dénombré 23 coxsackie virus A (1e A 23 étant un ECHO 9) de A1 à A24 et 6 sérotypes du groupe B.

C'est après les premières cultures de virus par ENDERS en 1949 que le rôle des enterovirus en pathologie humaine a surtout pu être mis en évidence.

Bien que les coxsackie A cultivent mal en général, ce groupe d'enterovirus a très largement bénéficié des progrès réalisés depuis les cultures sur lignées monocellulaires.

I - CLASSIFICATION DES COXSACKIE VIRUS.

La nomenclature actuelle classe les coxsackie de la façon suivante :

- Famille : REOVIRIDAE
- Sous famille: PICORNAVIRINAE
- Genre : COXSACKIE

Cette classification met fin à une ambiguïté, car certains genres de virus, dont les caractères physico chimiques et culturels étaient identiques à ceux des enterovirus n'avaient pas du tout, comme ceux-ci une localisation élective dans le tube digestif de l'hôte infecté.

C'est ainsi qu'on étudie avec les enterovirus les réovirus (autrefois Echo 10) et certains rhinovirus.

De grandes difficultés de classification persistent cependant :

Par exemple pour certains il existe un coxsackie A 23

Pour d'autres, il ne s'agit en fait que du virus Echo 9.

En principe la distinction est facile puisque les virus ECHO n'ont pas de pouvoir pathogène pour le souriceau nouveau-né.

En fait on a découvert des variants de la souche prototype ECHO virus 9 qui ont un pouvoir pathogène sur le souriceau nouveau-né et pourtant gardent les propriétés antigéniques ECHO virus.

... / ...

- Autre exemple :

A la suite d'une épidémie d'affections paralytiques en URSS on a pu mettre en évidence la neurotoxicité d'un virus coxsackie A 7 pour le singe, or seuls les poliovirus étaient jusque là réputés pathogènes pour le système nerveux des singes.

II - RAPPEL DES CARACTERES DES COXSACKIE VIRUS

A) Physico chimiques

Communs aux enterovirus

Ce sont de petits virus (25 à 30 , à symétrie icosaedrique sans enveloppe, composés de 32 capsomères :

un situé à chaque sommet (12)

un au centre de chaque face (20)

Leur acide nucléique est un RNA monocaténaire d'où le nom de picorna virus (pico petit RNA)

Ils sont résistants à l'action de l'éther et du desoxycholate de soude en raison de l'absence d'une enveloppe contenant des lipides; Ils sont stables à PH 3 et contiennent 25 % de RNA, 75 % de protéines, mais ni glucides, ni lipides.

Ils sont très stables à -70° et à -20° ou au froid dans le glycérol. Ils sont très sensibles à l'action de la chaleur, et leur infectivité est détruite en trente minutes à 60°.

Ils sont également inactivés par le formol à 3 %.

De plus les coxsackie A sont en général inhibés par la 2 alpha hydroxybenzyl benzimidazole (Eggers Tamm)

B) Cycle du virus dans l'organisme et excrétion virale

Le virus infecte le pharynx et le tube digestif, pénètre dans les cellules et atteint les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques, puis après virémie il serait capable d'atteindre les organes où il se multiplie surtout le système nerveux et myocarde.

L'excrétion se fait essentiellement dans les selles, mais on retrouve beaucoup de coxsackie dans le nasopharynx (surtout le A 21) mais cette excrétion est brève alors que dans les selles on peut retrouver le virus jusqu'à 15 jours après l'infestation.

... / ...

C) Réplication

Les coxsackie virus se multiplient dans le cytoplasme des cellules hôtes (comme en témoigne l'effet cytopathogène).

Les virions sont absorbés sur la membrane cellulaire et pénètrent dans le cytoplasme.

Le RNA est alors libéré. Il se comporte comme un messenger pour le codage d'une dizaine de protéines enzymatiques dont la réplicase.

Celles-ci vont synthétiser le RNA et inhiber totalement les synthèses cellulaires, les antigènes viraux sont synthétisés en quelques heures et les virions complets apparaissent après 5 à 6 heures. Les virions assemblés dans des vésicules cytoplasmiques sont libérés plusieurs heures après leur maturation par destruction de la membrane cytoplasmique.

D) Constitution antigénique

Une infection par un coxsackie virus, fait apparaitre vers le 8^e jour de la maladie deux sortes d'anticorps :

- neutralisants
- fixant le complément

tous spécifiques du type.

Leur taux est maximum à la 3^e semaine et persistent à ce taux plusieurs mois. Ils descendent ensuite lentement.

- dans plusieurs sérotypes on peut également pratiquer des réactions d'hémagglutination :

A 7 avec les globules rouges de poulet
A 21 B, B3 B5 avec les globules rouges humains.

Les anticorps inhibant l'hémagglutination sont également spécifiques du type.

Il existe cependant des réponses immunologiques hétérologues, soit anamnétiques (réapparition d'anticorps vis à vis d'un antigène voisin ayant déjà infesté l'hôte) soit du fait d'un antigène commun à un certain nombre de sérotypes.

E) Culture :

Quelques coxsackie V.A ont pu s'adapter à la croissance dans l'oeuf embryonné.

Après adaptation, ils peuvent également pousser sur cellules épithéliales de lignée continue type KB ou Héla.

... / ...

Les coxsackie B poussent bien sur rein de singe.

L'effet cytopathogène n'est pas spécifique : c'est celui des enterovirus. En 4 à 5 jours les cellules deviennent granuleuses, rétractées, se détachent séparément.

A la coloration à l'hémalum eosine, les inclusions intracytoplasmiques eosinophiles sont visibles.

III - POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

De nombreux animaux de laboratoire sont sensibles à l'action des coxsackie V, mais c'est surtout l'action sur le souriceau nouveau né qui permet l'étude.

- en cas de coxsackie A, en 2 à 6 jours après l'inoculation intrapéritonéale, intracérébrale ou intramusculaire, une paralysie flasque apparaît, avec lésions histologiques de myosite, soit à type de nécrose éosinophile, soit de réaction inflammatoire.

- en cas de coxsackie B

apparition après 4 à 12 jours d'une paralysie spasmodique avec de plus atteinte myocardique et hépatique. Les lésions histologiques sont focales.

Certains coxsackie, surtout le A 21 ont un pouvoir pathogène expérimental faible.

Ce pouvoir pathogène peut d'ailleurs disparaître après passages nombreux en cultures cellulaires.

IV - EPIDEMIOLOGIE

Les épidémies à coxsackie ont été très étudiées, surtout aux USA. Les principaux caractères épidémiologiques sont :

- La prévalence estivo automnale avec un maximum des infections soit en Juin - Juillet, soit Septembre - Octobre.

- Le Contage direct, d'humain à humain

- Le rôle de l'eau dans l'extension des épidémies est discuté car si on retrouve le virus dans les eaux usées notamment, la transmission ne semble pas s'effectuer par leur intermédiaire.

- Les enfants sont très précocement infectés comme le montrent les enquêtes sérologiques et les prélèvements systématiques (GAMBLE) : avant 5 ans pour beaucoup de sérotypes.

... / ...

On sait la gravité des infections néonatales à coxsackie. Cette gravité semble due à plusieurs causes dont les plus importantes sont :

- l'absence d'anticorps transmis par la mère
- l'augmentation de la sécrétion de cortisone
- le défaut de fabrication d'anticorps

- Les formes latentes sont très fréquentes, ce qui rend malaisé l'interprétation d'un isolement viral au cours d'une maladie clinique.

- Il faut insister enfin sur la variabilité clinique au cours d'une même épidémie par un sérotype donné.

- L'épidémiologie permet de préciser certains caractères de ces infections :
 - l'incubation courte
 - la non prédominance habituelle sur un sexe
 - La fréquence des formes inapparentes
 - l'âge préférentiel entre 5 et 9 ans, rare après 14 ans

Dans le cas particulier du coxsackie virus A 21, une étude a été réalisée par BLOOM et JOHNSON dans un camp de militaires aux USA en 1960.

Une importante épidémie s'est en effet étendue à tout un camp d'entraînement militaire comportant pour moitié des jeunes recrues. Le taux de séroconversion pour ceux-ci était de 85 % mais pour les militaires de carrière, seulement de 50 % bien que les formes aiguës de la maladie soient éteintes.

Donc ce n'est pas seulement l'immunité conférée par les anticorps qui intervient dans l'arrêt des épidémies.

V - PATHOGENIE DE L'ATTEINTE NERVEUSE

Les inoculations expérimentales à des singes par différentes voies ont abouti à une virémie et des paralysies avec le coxsackie virus A 16 et A 7 (uniquement voie intracérébrale).

L'histologie a montré des lésions semblables à celles des sujets décédés d'encephalite virale. Seule, la virémie semble être en cause, car on ne retrouve le virus ni dans le LCR ni dans les lésions cérébrales.

VI - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DUES AU COXSACKIE VIRUS
CORRESPONDANCE ETIOLOGIQUE .

Les localisations jusqu'alors décrites correspondent au tableau suivant :

- 1° - MALADIE DE BORNHOLM
COX B1 B6
COX A4 A6 A10
- 2° - MENINGITES ASEPTIQUES
COX A1, 2, 3, 4, 5, 18, 22, 24
COX B1 B6
- 3° - PARALYSIES
COX A4 A7 A9
COX B1 B5
- 4° - ENCEPHALITES
COX A2, 5, 6, 7, 9
COX B1, 2, 3, 5
- 5° - ATAXIES
COX A4, 9
COX B3, 4
- 6° - SYNDROMES DE GUILLAIN BARRE
COX A2, 5, 6
- 7° - ENCEPHALO-MYOCARDITES
COX B1 B5
- 8° - PERICARDITES
COX B1 B5
- 9° - MYOCARDITES
COX A 4, 9, 16
COX B2, 5
- 10° - HERPANGINE
COX A1 A8 A10 A22
- 11° - PHARYNGITE NODULAIRE
COX A10
- 12° - STOMATITE VESICULEUSE
COX A16
- 13° - SYNDROME PIED MAIN BOUCHE
COX A16 A5

- 14°- ERUPTIONS VESICULEUSES
COX A5, A9 A16
COX B3 B5

- 15°- ERUPTIONS PAPULOMACULEUSES
COX A2, 4, 5, 9, 16
COX B2, 5

- 16°- ERUPTIONS URTICARIENNES
COX A9
COX B5

- 17°- ERUPTIONS PETECHIALES
COX A9
COX B3

- 18°- ERUPTIONS RESSEMBLANT A L'EXANTHEME SUBIT
COX B5

- 19°- PHARYNGITES
COX A9

- 20°- CROUP
COX A9
COX B5

- 21°- BRONCHITES
COX B4

- 22°- INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES
COX A21 A24
COX B2 B3 B5

- 23°- DIARRHEE
COX B3 B4 B5

- 24°- HEPATITES
COX A4 A9 A10
COX B3 B5

- 25°- CONJONCTIVITES
COX B4

- 26°- ORCHITES
COX B1 B5

- 27°- SYNDROME NEPROANEMIQUE
COX A4

Ce tableau montre la multiplicité de l'atteinte virale. Sauf dans certains cas où la symptomatologie est bien particulière (H.F.M syndrome), seule, l'origine virale peut être soupçonnée. Le laboratoire permet seul de trouver l'agent responsable.

... / ...

même dans ce cas, le rôle du virus dans la détermination des symptômes doit être discuté.

Si une épidémie a une très grande valeur en raison de la multiplicité de cas semblables dans un laps de temps déterminé, les manifestations de l'infection virale peuvent être polymorphes au cours d'une même épidémie; Par ailleurs, plusieurs types différents d'entérovirus peuvent être isolés en même temps rendant l'interprétation encore plus ardue.

DETAIL LES OBSERVATIONS

---oOo---

OBS. N° 1 :

NATHALIE BAR

(Dr. GERBEAUX)

Fille de 8 mois

Habitant à ALFORVILLE

Hospitalisée le 11 Mai 1968

Signes cliniques : Rhinobronchite
fièvre à 39
Otite

Signes biologiques : NFS 8800 globules blancs
64 % Lympho.
Rx. Thorax ITN

OBS. N° 2 :

MARC LEF

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 9 ans

Habitant à CRETEIL

Hospitalisé en Juin 1968

Signes cliniques : Méningite
pas de kernig
fièvre à 38

Signes biologiques : NFS 11.200 Globules blancs
68 % Poly neutro
LCR 150 éléments
0,50 albumine

Guérison en 2 jours

OBS. N° 3 :

BRUNO LEF

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 13 ans

habitant à CRETEIL

Signes cliniques : Méningite

Signes biologiques : NFS 16.000 globules blancs
74 % poly
LCR 15 éléments
0,30 albumine

Guérison en 48 heures

... / ...

OBS. N° 4 :

NALIA SAF
fillette de 3 ans
habitant à CRETEIL
contage familial

(Pr. LAPLANE)

Signes cliniques : Syndrome méningé discret
à 1' EEG ondes lentes, naçé: nettement
perturbé.
Eruption maculaire
Herpangine

Signes biologiques : NFS 19.800 globules blancs
81 % Poly
LCR 310 éléments dont 98 % poly altérés

Guérison en 4 jours

OBS. N° 5 :

ALAIN MIC
garçon de 12 ans
habitant à BAGNEUX
hospitalisé en Juin 1968
Contage de méningites à l'école

(Dr. GERBEAUX)

Signes cliniques : Syndrome méningé franc
pharyngite virale
sommolence légère altération de la
conscience une semaine

Signes biologiques : NFS 12.400 globules blancs
72 % poly
LCR 68 éléments panachés
Rx. coulées hilodiaphragmatiques
bilatérales.
EEG. nombreux éléments lents et pointus
postérieurs.

Guérison en une semaine.

OBS. N° 6 :

OLIVIER CHE
Garçon de 6 ans
habitant à CRETEIL
cas familial

(Dr. SALET)

Signes cliniques : Syndrome méningé discret
fièvre à 39
rhinopharyngite

Signes biologiques : NFS 13.600 globules blancs
65 % poly
EEG. ondes lentes
LCR 381 éléments dont 90 % poly
0,45 albumine

Guérison en 3 jours

OBS. N° 7 :

FRANCK CHE

(Dr. SALET)

Garçon de 2 ans

habitant à CRETEIL

hospitalisé en Juillet 1968

cas familial

Signes cliniques : gièvre à 39
Hyperesthesie

Signes biologiques : NFS 13.400 globules blancs
78 % Poly
LCR 165 éléments dont 60 % poly 40 lympho.
EEG normal

Guérison en 4 jours.

OBS. N° 8 :

HUGUETTE FRI

(Dr. BRISSAUD)

fillette de 12 ans $\frac{1}{2}$

habitant à CRETEIL

hospitalisée en Juillet 1968

signes cliniques : Syndrome méningé
fièvre à 39
rechute au 6° jour
méningée et fébrile

signes biologiques : NFS 7.000 globules blancs
81 % poly
LCR 1°) 0,6 éléments - 0,40 albumine
2°) 163 éléments - 0,50 albumine

OBS. N° 9 :

BRUNO FRI

(Dr. BRISSAUD)

cas familial

habitant à CRETEIL

garçon de 6 ans

signes cliniques : Syndrome fébrile et céphalées sans
signes cliniques physiques

signes biologiques : NFS 4.000 globules blancs
56 % poly
LCR 16 éléments
0,40 albumine

Guérison en 24 heures.

... / ...

OBS. N° 10 :

CLAUDE COQ

(Dr. BRISSAUL)

Garçon de 13 ans $\frac{1}{2}$

habitant à CHARENTON

hospitalisé en Juillet 1968

Signes cliniques : Méningite discrète
fièvre à 38

Signes biologiques : NFS 6.000 globules blancs
60 % poly
LCR 64 éléments panachés

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 11 :

CHRISTIAN COR

(Dr. SALET)

Garçon de 10 ans

habitant à MAISON ALFORT

Hospitalisé en Juillet 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
fièvre à 39

Signes biologiques : NFS 7.000 globules blancs
84 % Poly neutro
LCR 10 éléments dont 100 % lympho.
0,20 albumine
EEG ondes lentes

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 12 :

MICHEL PAL

(Dr. BRISSAUD)

garçon de 7 ans

habitant à IVRY

hospitalisé en Juillet 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
Arthralgies myalgies diffuses
Douleurs abdominales

Signes biologiques : NFS 7.000 globules blancs
62 % poly.
LCR 130 éléments dont 65 % Poly neutro
0,40 albumine

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 13 :

JEAN CHRISTOPHE PIER

(Dr. BRISSAUL)

Garçon de 11 mois

habitant à IVRY

hospitalisé en Juillet 1968

signes cliniques : Tension de la fontanelle

signes biologiques : NFS. 7.400 Globules blancs

57 % poly.

LCR. 69 éléments

0,70 albumine panaché

Guérison en 5 jours.

OBS. N° 14 :

CESAR REI

(Dr. GERBEAUX)

habitant à NOISY LE GRAND

Garçon de 5 mois

hospitalisé en Juillet 1968

signes cliniques : Rhinopharyngite et otite
puis 5 jours après troubles digestifs

signes biologiques : NFS 13.800 globules blancs

32 % Poly neutro

pas de P.L

Radio. foyer paracardiaque droit.

OBS. N° 15 :

PIERRE HENRI CHO

(Dr. BRISSAUL)

garçon de 6 ans $\frac{1}{2}$

habitant à PARIS

hospitalisé en Juillet 1968

signes cliniques : Syndrome méningé fonctionnel important
physique discret
fièvre à 38

signes biologiques : NFS. 8.800 globules blancs

66 % Poly

LCR. 131 éléments 94 % lympho.

, ... / ...

OBS. N° 16 :

ALAIN AIT

(Dr. GERBEAUX)

Garçon de 13 ans

habitant PARIS

Hospitalisé en Août 1968

Signes cliniques : Méningite aigue nette
pharyngite
fièvre à 38
rechute méningée au 6° jour

Signes biologiques : NFS 4.500 globules blancs
71 % Poly.
LCR 95 éléments 75 % lympho.
0,20 albumine
Thorax ITN
EEG. Ondes lentes d'amplitude modérée
postérieures.
Hyperpnée activante

Guérison en 8 jours.

OBS. N° 17 :

THIERRY AUL

(Dr. GERBEAUX)

Garçon de 18 mois

habitant à MONTREUIL

Hospitalisé en Août 1968

Signes cliniques : Crise convulsive hyperpyrétique
fièvre à 40 gorge rouge
râles pulmonaire

Signes biologiques : NFS 14.000 globules blancs
62 % Poly
LCR. 1 élément 0,10 albumine
EEG. Ondes lentes amples postérieures
Thorax normal

OBS. N° 18 :

DANIEL AMA

(Pr LAFLANE)

Garçon de 11 ans $\frac{1}{2}$

habitant à IVRY

hospitalisé en Août 1968

contage méningite école

signes cliniques : syndrome méningé net
fièvre à 38

signes biologiques : NFS 10.000 globules blancs 52 % poly.
LCR 62 éléments 0,45 albumine

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 20 :

NICOLE TAB

(Dr. BRISSAUD)

Fille de 9 ans

habitant à PARIS

Hospitalisée en Août 1968

Signes cliniques : Hémiparesie gauche ancienne

Signes biologiques : P.L normale
NFS normale
Forme inapparente

OBS. N° 21 :

PIERRETE GUD

(Pr. LAPLANE)

Fille de 13 ans

habitant à CHAMPIGNY

Contage à l'école

Hospitalisée en Août 1968

Signes cliniques : Méningite aigue
Pharyngite

Signes biologiques : NFS 13.200 globules blancs 79 % Poly Neutro
LCR 630 éléments 85 % Poly.
0,50 Albumine

Guérison en 24 heures.

OBS. N° 22 :

PHILIPPE ROU

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 7 ans

habitant à RIS ORANGIS

Hospitalisé en Août 1968

Signes cliniques : Méningite aigue
signes fonctionnels et physiques nets
pharyngite

Signes biologiques : NFS. 4.800 globules blancs 54 % Poly
LCR. 91 éléments panachés
0,15 albumine
Amylasémie à 200 U

Guérison en 24 heures.

OBS. N° 23 :

DANIEL BER.

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 7 ans
habitant à PARIS XX°
hospitalisé en Août 1968

Signes cliniques : 2 jours après le début signes fonctionnels
intenses : céphales et vomissements, ainsi
qu'importantes douleurs abdominales
syndrome méningé discret
fièvre à 39°4

Signes biologiques : NFS. 9.000 globules blancs 74 % poly neutro
LCR. 30 éléments lympho.
0,20 albumine
Amylasémie à 400 U

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 24 :

ANDRE MIG.

(Dr. GERBEAUX)

Garçon de 2 ans
habitant à PARIS XX°
contage hospitalier
hospitalisé le 21 Août 1968

Signes cliniques : Prurigo début de syndrome fébrile le
31 Août 1968.
fièvre à 38°9
vomissements
éruption vésiculaire sur le poignet

Signes biologiques : NFS 6.500 globules blancs 55 % Poly neutro
pas de P.L faite

Guérison en 3 jours. A reçu un traitement antibiotique (pyostacine)

OBS. N° 25 :

NADIA SCH.

(Dr. GERBEAUX)

fillette de 1 an
habitant à PARIS XI°
hospitalisée en Septembre 1968

Signes cliniques : diarrhée
fièvre à 38°
pharyngite
pas de signes meninges

Signes biologiques : NFS. 4.200.000 Globules Rouges
18.000 Globules Blancs
41 % Poly neutro
Thorax. normal mono 15 %

Guérison en 48 heures du syndrome fébrile
surinfection coli 128 B 12

OBS. N° 26 :

PATRICK MAI

(Pr. LAPLANE)

garçon de 5 ans $\frac{1}{2}$

habitant à VITRY

Hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : syndrome méningé aigu net
douleurs abdominales
fièvre à 39°
somnolence importante
signe de kernig et brudzinski

Signes biologiques : NFS. 13.200 globules blancs
82 % poly neutro
LCR. 0,2 éléments
0,20 albumine

Evolution : apyrexie en 3 jours, rechute méningée le 3° jour.

OBS. N° 27 :

PATRICK GIL

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 10 ans

habitant à NEUILLY FLAISANCE

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : syndrome méningé aigu fonctionnel et
physique

signes biologiques : NFS. 5.400 globules blancs
47 % poly neutro
LCR 921 éléments (polynucléaires)
1 g. albumine

guérison en 48 heures.

OBS. N° 28 :

ERIC GAR.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 4 ans

habitant à PLESSIS ROBINSON

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : syndrome méningé aigu fonctionnel et
physique
fièvre à 39°4
somnolence, diarrhée au début

signes biologiques : NFS. 9.800 globules blancs
55 % poly neutro
LCR. 172 éléments panachés
0,25 albumine

Evolution favorable en 24 heures.

OBS. N° 29 :

PHILIPPE LON.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 5 ans

habitant à PARIS XII°

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : début diarrhée
le lendemain fièvre à 38°6 biphasique
signes méningés
sommolence
à l'examen, syndrome méningé

signes biologiques : NFS. 8.000 globules blancs
60 poly neutro
LCR 67 éléments panachés
0,30 albumine
EEG. discrètement perturbé, instable
onde lentes diffuses posterieures

OBS. N° 30 :

REN.

(Dr. SALET)

Garçon de 6 ans $\frac{1}{2}$

habitant à CHAMPIGNY

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : diarrhée, fièvre à 39°
syndrome méningé net
pharyngite vésiculeuse abattement

signes biologiques : NFS. 7.500 globules blancs
62 % Poly
P.L 230 éléments 100 % lympho.
0,25 albumine
EEG. normal
Rx. thorax normal
Amylasémie 65 U

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 31 :

NAIMA CHE.

(Dr. GERBEAUX)

fillette de 10 mois

habitant à PARIS XX°

hospitalisée en Septembre 1968 pour eruption

contage hospitalier au 9° jour

signes cliniques : fièvre à 38
vomissements, diarrhée, rhinopharyngite
vésiculeuse
eruption pemphigoïde subaigüe

signes biologiques : NFS. 14.000 globules blancs
62.% poly neutro
forme inapparente

OBS. N° 32 :

JOELLE PER.

(Dr. SALET)

fillette de 14 ans

habitant à VINCENNES

hospitalisée en Septembre 1968

signes cliniques : fièvre à 38°5
syndrome méningé net
otite congestive
pharyngite

signes biologiques : NFS. 6.800 globules blancs 75 % poly neutro
LCR. 78 éléments 100 % lympho.
0,30 albumine

Evolution simple en 3 jours.

OBS. N° 33 :

YVES PET.

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 3 ans $\frac{1}{2}$

habitant à CHAMPIGNY

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : début 3 jours avant
syndrome méningé net
fièvre à 40°
conjonctivite, otite

signes biologiques : NFS. 18.200 globules blancs
85 % poly neutro
LCR. 35 éléments panachés
0,30 albumine

guérison en 5 jours.

OBS. N° 34 :

JEAN LOUIS LEQ.

(Dr. GERBEAUX)

garçon de 8 ans

habitant à IVRY

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : rhinopharyngite
syndrome méningé franc
fièvre à 38°8

signes biologiques : NFS. 12.500 globules blancs
60 % poly neutro
LCR. 198 éléments
70 % lympho. 20 % poly. 10 % cellules
0,30 albumine
EEG. ondes lentes postérieures hyperpnée
activante.

Evolution : guérison clinique en 3 jours
rechute fébrile au 10° jour.

OBS. N° 35 :

ALAIN CHA.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 10 ans

habitant à NOISY LE GRAND

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : syndrome méningé fonctionnel net
fièvre à 39°, signes physiques discrets
douleurs abdominales intenses

signes biologiques : NFS. 5.000 globules blancs 60 % Poly neutro
LCR. 103 éléments 86 % lympho. 1 % poly
0,40 albumine
EEG. tracé instable, éléments diffus
hyperpnée : ondes lentes paroxystiques

Evolution : favorable en 5 jours.

OBS. N° 36 :

BRUNO BAC.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 5 ans $\frac{1}{2}$

habitant à ORLY

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : fièvre 37°9
douleurs abdominales et myalgies céphalées
sommolence. Syndrome méningé discret
Dysarthrie subcoma
hyperreflectivité

signes biologique : 1) NFS. 9.000 globules blancs 81 % Poly.
LCR. 0,2 éléments
0,20 albumine
EEG. Tracé spontané profondément altéré
à droite succession d'ondes lentes
polymorphes fortement voltée.
à gauche tracé un peu mieux organisé mais
nombreuses ondes lentes plus ou moins
amples.

2) Une semaine après, il reste quelques ondes
lentes prédominant à droite.

Evolution : Guérison progressive de la fièvre et des troubles
de la conscience en 4 jours.

Rx. thorax trainées hilophréniques surcharge hilare.

... / ...

OES. N° 37 :

DOMINIQUE PAVO

(Dr. SALET)

garçon

habitant à IVRY

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : Hepatite
forme inapparente
contamination hospitalière

signes biologiques : NFS. 6.000 globules blancs
45 % poly.

OES. N° 38 :

JACKY GUY.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 13 ans

habitant à NOISY LE SEC

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : fièvre à 38°5
syndrome méningé fruste
douleurs abdominales intenses

signes biologiques : NFS. 3.400 globules blancs
75 % poly neutro.
LCR. 121 éléments 100 % lympho.
0,30 albumine
EEG. quelques éléments lents
Rx. thorax : billes surchargées
trainées hilophréniques

évolution : apyrexie en 3 jours
cephalées pendant une semaine

OES. N° 39 :

CORINNE FES

(Dr. GERBEAUX)

fillette de 5 ans

habitant à CRETEIL

hospitalisée en Juillet 1968

signes cliniques : syndrome méningé fruste
abattement
fièvre à 38°4

signes biologiques : NFS. 7.400 globules blancs
60 % poly neutro
LCR. 198 éléments 80 % lympho. 20 % poly.
0,30 albumine
EEG. ralentissement diffus assez net
Rx. thorax normal

OBS. N° 40 :

CELINE TUAL

(Pr. LAPLANE)

fillette de 5 mois

habitant à PARIS XII°

hospitalisée en Septembre 1968

signes cliniques : fièvre à 39°
hypertonie agitation
pharyngite

signes biologiques : NFS. 6.600 globules blancs 51 % Poly. neutro
LCR. 288 éléments 64 % poly 33 % mono
0,50 albumine

évolution : apyrexie en 48 heures.

OBS. N° 41 :

DAMIEN REG.

(Dr. BRICOURT)

garçon de 3 ans

habitant à PARIS 5°

contage familial

signes cliniques : syndrome méningé fruste
fièvre à 39°

guérison en 48 heures

pas de laboratoire en dehors du prélèvement viral.

OBS. N° 42 :

BURG

(Dr. SALET)

garçon de 7 ans $\frac{1}{2}$

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : fièvre à 39°
syndrome méningé net
altération de la conscience
douleurs abdominales

signes biologiques : NFS. 22.000 globules blancs 97 % poly.
LCR. 76 éléments 20 % poly 80 % lympho.
0,20 albumine
EEG. ondes lentes

À signaler : coïncidence avec une agglutination par les différents groupes de leptospires du sérum du malade.

Guérison en 8 jours.

... / ...

OBS. N° 43 :

JEAN FRANCOIS CHA.

(Dr. BRISSAUD)

garçon de 5 ans

hospitalisé en Septembre 1968

signes cliniques : fièvre à 38° céphalées
diarrhée stomatite vésiculeuse
5 jours après syndrome méningé discret
et adénopathies cervicales

signes biologiques : NFS. 10.800 globules blancs 45 % poly. neutro
LCR. 0,2 éléments
0,20 albumine

Evolution : rechute méningée au 3° jour
guérison au 4° jour.

OBS. N° 44 :

PASCAL LOU

(Pr. LAPLANE)

garçon

consultation externe du service

bilan d'une hémiplégie récente

forme inapparente

OBS. N° 45 :

MURIEL HAM.

(Dr. BRISSAUD)

fillette de 19 mois

hospitalisée en Octobre 1968

signes cliniques : syndrome méningé fruste
sommolence

signes biologiques : NFS. 12.000 globules blancs 34 % poly.neutro
LCR. 44 éléments

Guérison en 24 heures.

OBS. N° 46 :

VERONIQUE LAU.

(Dr. SALET)

fillette de 7 ans

habitant à ORLY

hospitalisée en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé franc = fonctionnel
fièvre à 39°5 physique

Signes biologiques : NFS. 11.200 globules blancs
60 % poly. neutro.
LCR. 10 éléments
0,25 g/l albumine'

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 47 :

ALAIN GOR.

(Dr. SALET)

garçon de 7 ans

habitant à ALFORTVILLE

hospitalisé en Octobre 1968

signes cliniques : fièvre à 38°5
syndrome méningé franc
pharyngite

signes biologiques : NFS. 14.600 globules blancs 84 % poly
LCR. 63 éléments 60 % lympho. 40 % poly.
0,10 g/l albumine
EEG. normal

Evolution : guérison en 5 jours.

OBS. N° 48 :

MALIKA MEZ

(Dr. GERBEAUX)

fille de 3 ans

habitant à PARIS XI°

hospitalisée en Octobre 1968

Signes cliniques : troubles digestifs
douleurs abdominales droites
fièvre à 38
pharyngite

Signes biologiques : NFS. 11.800 globules blancs 64 % poly.neutro
P.L non faite
Rx. thorax
accentuation discrète des ombres hilaires

OBS. N° 49 :

ALAIN MAT.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 7 ans

habitant à CHAMPIGNY

hospitalisé en Octobre 1968

contage familial

signes cliniques : syndrome méningé franc
fièvre à 38°3
pharyngite

signes biologiques : NFS. 4.000 globules blancs 55 % poly.
LCR. 16 éléments 100 % poly.
EEG. perturbé. Tracé un peu irritatif
asymétrique, éléments lents peu voltés
hyperpnée activante.

guérison en 5 jours.

OBS. N° 50 :

FREDERIC BOU.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 9 ans

habitant à BEAUVAIS

hospitalisé en Octobre 1968

contage à l'école

Signes cliniques : syndrome méningé franc
douleurs abdominales vives
fièvre à 38°
somnolence

Signes biologiques : NFS. 7.000 globules blancs 35 % Poly.neutro
LCR. 54 % panaché
0,20 g/l albumine
EEG. perturbé. Tracé spontané assez ample
et pointu. Elements lents. Prédominance
droite postérieure.
Hyperpnée activante avec éléments amples
et pointus.

Evolution : guérison en 5 jours.

OBS. N° 51 :

CARLOS BUS

(Pr. LAPLANE)

Garçon de 9 ans

habitant à CHARENTON

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé aigu
fièvre à 38°5
gorge rouge, hyperreflectivité

Signes biologiques : NFS. 6.000 globules blancs 68 % poly. neutro
LCR. 70 éléments mononuclés
0,25 g/l albumine
EEG. normal hypernée activante

Evolution : guérison en 36 heures

OBS. N° 52 :

LORETTE LEJ.

(Dr. SALET)

Fille de 9 ans

habitant à ROMAINVILLE

hospitalisée en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé aigu
fièvre à 39
pharyngite courbatures

Signes biologiques : NFS 15.200 globules blancs 75 % poly.neutro.
LCR. 174 éléments panachés
0,30 g/l albumine

Guérison en 2 jours.

OBS. N° 53 :

CHRISTINE OBI.

(Dr. GERBEAUX)

fillette de 8 mois

habitant à PARIS XX°

hospitalisée en Octobre 1968

Signes cliniques : Otite le 2 Octobre 1968
Fièvre à 39°
Diarrhée le 8 Octobre avec vomissements
donc contamination hospitalière.

Signes biologiques : NFS. 6.000 globules blancs 45 % Poly.neutro
LCR. 2 éléments
0,10 albumine

Evolution : Surinfection par diarrhée microbienne defervescence
fébrile en 48 heures.

OBS. N° 54 :

YANN PAU.

(Dr. GERBEAUX)

Garçon de 10 mois

habitant à PARIS 15°

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : hospitalisé pour pharyngite aiguë
contamination hospitalière au 9° jour
vomissements diarrhée, fièvre à 39°

Signes biologiques : LCR. 0,2 éléments
0,10 albumine
Rx. opacités nodulaires périhilaires

OBS. N° 55 :

FARIDA OUA

(Dr. SALET)

fillette de 5 ans

hospitalisée en Octobre 1968

Signes cliniques : Diarrhée
Otite congestive
fièvre à 39

Signes biologiques : NFS. 11.000 globules blancs 70 % poly.neutro
LCR. 0 éléments
0,15 albumine

Evolution : Guérison en 4 jours.

OBS. N° 56 :

CORILNE FAU

(Pr. LAPLANE)

fillette de 3 mois

habitant VILLENEUVE LA GARONNE

Contamination hospitalière

hospitalisée en Octobre 1968.

Signes cliniques : Rhinopharyngite
fièvre à 39°
recrudescence au 4° jour avec diarrhée
rhinopharyngite et éruption urticarienne
stomatite ++

Signes biologiques : NFS. 7.800 globules blancs 30 % poly.neutro.

Evolution : Guérison en 36 heures.

OBS. N° 57 :

STEVENS GUI.

(Dr. BRISSAUD)

garçon de 3 ans

habitant à MONTREUIL

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : signes méningés frustes
troubles du comportement avec agitation
et fièvre à 39°5

Signes biologiques : NFS. 6.400 globules blancs 62 % poly.neutro.
LCR. 159 éléments 88 % poly
0,45 g/l albumine

Guérison en 48 heures.

OBS. N° 58 :

BOUBEBER MEG.

(Dr. GERBEAUX)

garçon de 2 ans

habitant à ORLY

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé fruste
fièvre à 40
pharyngite, otite congestive

Signes biologiques : NFS. 17.400 globules blancs 56 % poly.neutro
LCR. 75 éléments
0,40 g/l albumine
Rx. opacités hilaires et hilodiaphragmati-
ques droites.
EEG. normal.

Evolution : rechute méningée le lendemain
guérison en 3 jours.

OBS. N° 59 :

PHILIPPE MER

(Dr. SALET)

garçon de 5 ans $\frac{1}{2}$

habitant à PARIS V°

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
fièvre à 38
rhinopharyngite courbatures

Signes biologiques : NFS. 6.100 globules blancs 56 % poly.neutro
LCR. 78 éléments 100 % lympho.
0,15 g/l albumine

Evolution : Guérison en 10 jours
contamination familiale

OBS. N° 60 :

CORINNE GAC.

(Dr. BRISSAUD)

fillette de 6 ans

habitant à ROMAINVILLE

hospitalisée en Octobre 1968

signes cliniques : syndrome méningé fruste
douleurs abdominales
fièvre à 38°8

Signes biologiques : NFS. 10.600 globules blancs 74 % poly.neutro
LCR. 362 éléments panachés
0,55 g/l albumine

Guérison au 7° jour.

OBS. N° 61 :

JEAN FRANCOIS JAM.

(Pr. LAFLANE)

garçon de 4 ans $\frac{1}{2}$

habitant à MAISON LAFFITTE

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé aigu
fièvre à 39°7
obnubilation

Signes biologiques : NFS. 16.600 globules blancs 73 % Poly.neutro
LCR. 114 éléments panachés
0,20 g/l albumine
EEG. tracé spontané instable dysrythmique
avec éléments lents et éléments pointus
rapides. Hyperpnée activante
Rx. trainées hilophréniques

Evolution : recrudescence fébrile au 3° jour.

OBS. N° 62 :

FRANCK MER

(Dr. GERBEAUX)

Garçon de 8 ans

habitant à PARIS XX°

hospitalisé en Octobre 1968

contamination familiale

Signes cliniques : syndrome méningé aigu
pharyngite
fièvre à 38°2

Signes biologiques : NFS. 7.600 globules blancs 78 % poly.neutro
LCR. 56 éléments 100 % lympho.
0,35 g/l albumine
EEG. ondes lentes postérieures
Rx. normal

Guérison en 48 heures.

OBS. N° 63 :

CATHERINE HAR.

(Dr. BRISSAUD)

fillette de 4 ans $\frac{1}{2}$

habitant à PARIS XX°

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé discret
douleurs abdominales intenses
température 38°5

Signes biologiques : NFS. 8.200 globules blancs 55 % Poly.neutro
LCR. 346 éléments 75 % lympho.
0,50 g/l albumine

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 64 :

JACQUES IFR.

(Dr. BRISSAUD)

garçon de 9 ans

habitant à VITRY

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé net
douleurs abdominales
fièvre à 39°5

Signes biologiques : NFS. 17.800 globules blancs 88 % Poly.neutro
LCR. 0,2 éléments
0,35 g/l albumine

Guérison en 48 heures.

... / ...

OBS. N° 65 :

DENIS DUR

(Dr. GERBEAUX)

Garçon de 6 jours

habitant à PARIS 7°

hospitalisé en Octobre 1968

signes cliniques : Eruption
fièvre à 38°8
splénomégalie

Signes biologiques : NFS. 9.500 globules blancs 37 % Poly.neutro
LCR. 200 éléments 80 % lympho.
0,40 g/l albumine
EEG. Subnormal
Rx. scissures visibles à droite

Evolution : apyrexie au 3° jour.

OBS. N° 66 :

JULIE MAR.

(Dr. BRISSAUD)

fillette de 6 ans

paralysie faciale

forme inapparente

OBS. N° 67 :

KADER DJE.

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 4 ans $\frac{1}{2}$

habitant à PARIS 12°

hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : syndrome méningé aigu
fièvre à 40°
Somnolence ++

Signes biologiques : NFS 4.200 globules blancs 49 % poly.neutro
LCR 295 éléments panachés
0,70 g/l albumine

Evolution : apyrexie en 6 jours.

OBS. N° 68 :

LYDIE LEG.

(Dr. SALET)

fillette de 9 ans

hospitalisée en Novembre 1968

signes cliniques : méningite aiguë
fièvre à 38°5
rhinopharyngite

Signes biologiques : NFS. 10.400 globules blancs 59 % poly.neutro
LCR. 52 éléments
0,30 g/l albumine

Evolution : guérison en 3 jours.

OBS. N° 69 :

LAURENCE ODI.

(Dr. GERBEAUX)

fillette de 7 mois

habitant à PARIS XII°

hospitalisée en Novembre 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
fièvre à 38°3
Otitite congestive
Adénopathies jugulaires

Signes biologiques : NFS. 11.400 globules blancs 56 % poly.neutro
LCR. 84 éléments 90 % lympho.
0,30 g/l albumine

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 70 :

AGNES CLU.

(Dr. SALET)

fillette de 7 ans $\frac{1}{2}$

habitant à ALFORVILLE

hospitalisée en Novembre 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
fièvre à 38°5
Obnubilation
gorge rouge
douleurs abdominales
arthralgies

Signes biologiques : NFS. 8.800 globules blancs 64 % poly.neutro
LCR. 212 éléments 75 % poly. 25 % lympho.
0,25 g/l albumine

Guérison spontanée en 3 jours.

OBS. N° 71 :

STEPHANE LEV.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 5 ans $\frac{1}{2}$

habitant à PARIS II°

hospitalisé en Novembre 1968

Signes cliniques : Syndrome méningé aigu
fièvre à 38°5 otalgie
gorges rouges

Signes biologiques : NFS. 9.000 globules blancs 69 % poly neutro
LCR. 290 éléments formule panachée
0,30 g/l albumine
Rx. surcharge hilaire.

Evolution : recrudescence fébrile au 3° jour
guérison le 4° jour.

OBS. N° 72 :

PHILIPPE GIU.

(Dr. CURIONI)

garçon de 8 ans

habitant à PARIS XX°

Malade externe vu en Novembre 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
gorge rouge
fièvre à 39

Signes biologiques : NFS. 22.000 globules blancs 92 % poly.neutro
LCR. 300 éléments 83 % poly.
0,16 g/l albumine

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 73 :

GEORGES CHO.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 13 ans

habitant à PARIS XII°

hospitalisé en Décembre 1968

Signes cliniques : Méningite aiguë
fièvre à 38°
Gorge rouge

Signes biologiques : NFS. 8800 globules blancs 67 % poly.neutro.
LCR. 206 éléments formule panachée
0,60 g/l albumine
Rx. biles surchargées, trainées hilophré-
niques

Evolution : rechute fébrile au 4° et 13° jour.

OBS. N° 74 :

THIERRY COH.

(Pr. LAPLANE)

garçon de 6 ans

habitant à MONTREUIL

hospitalisé en Décembre 1968

Signes cliniques : Syndrome méningé aigu
fièvre à 38°8
gorge rouge

Signes biologiques : NFS. 2.600 globules rouges 81 % poly.neutro.
LCR. 450 éléments 90 % lympho.
0,55 g/l albumine
EEG. tracé spontané mal organisé

Evolution : apyrexie le 2° jour
rechute fébrile le 4° jour.

OBS. N° 75 :

CHRISTINE CAR.

(Dr. GERBEAUX)

fillette de 5 mois

habitant à PARIS XX°

hospitalisée en Juillet 1968

Signes cliniques : Eruption norbilliforme
fièvre à 39°5
fontanelle bombante
polypnée

Signes biologiques : NFS. 13.400 globules blancs 55 % poly.
LCR. 88 éléments 80 % lympho.
0,25 g/l albumine

Evaluation : guérison en 3 jours.

OBS. N° 76 :

JUAN PIM.

(Dr. GERBEAUX)

garçon de 15 mois

habitant à PARIS XII°

hospitalisé en Août 1968.

Signes cliniques : Rhinopharyngite
bronchite
diarrhée

Signes biologiques : NFS. 16.500 globules blancs 40 % poly.neutro
Rx. coulées hilodiaphragmatiques bilatérales

Evolution : guérison en 2 jours.

OBS. N° 77 :

PASCAL GER.

(Dr. SALET)

garçon de 5 mois

habitant à PARIS XI°

hospitalisé en Juillet 1968

Signes cliniques : Rhinopharyngite
fièvre à 38

Signes biologiques : NFS. 8.600 globules blancs 31 % poly.neutro
LCR. 333 éléments 90 % lympho.
Thorax. normal

Guérison en 5 jours.

OBS. N° 78 :

GUY FIN.

(Dr. BRISSAUD)

Garçon de 10 ans

Habitant à CHAMPIGNY

Hospitalisé en Octobre 1968

Signes cliniques : Coma post critique hémiplegie transitoire
agitation
fièvre à 40°
douleurs abdominales

Signes biologiques : NFS. 6.800 globules blancs
71 % Poly-neutro
LCR. 0,2 éléments
0,20 albumine
EEG. ondes lentes un peu pointues
à droite, très asymétrique

Guérison en 3 jours.

OBS. N° 79 :

BRIGITTE BOU.

(Dr. BRISSAUD)

Fille de 6 ans

Hospitalisée en Juillet 1968

Signes cliniques : Méningite fruste
fièvre à 38°2

Signes biologiques : NFS. 4.000 globules blancs
75 % Poly.neutro
LCR. 45 éléments
0,40 albumine
100 % Lympho.

Guérison en 3 jours.

---oOo---

I - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

----oOo----

Entre le mois de juin 1968 et le mois de Janvier 1969, une épidémie due au virus Cocksackie A 21 a été observée dans le Sud-Est de la région parisienne et étudiée à l'hôpital Trousseau, où 79 cas ont pu être identifiés avec certitude.

L'aspect clinique le plus habituellement réalisé a été celui d'une méningite aiguë fébrile aseptique à liquide clair, d'évolution bénigne; la preuve virologique a pu être apportée dans les 79 cas par l'isolement du virus et la montée des anticorps neutralisants et des anticorps déviant le complément.

Deux points nous paraissent utiles à souligner :

- l'importance numérique de cette épidémie et son caractère monomorphe.
- la place tenue par cette étiologie dans la totalité des méningites aiguës bénignes observées durant cette période à l'hôpital Trousseau : 1/3 des cas environ.

EPIDEMIOLOGIE

--oOo--

1°) Période d'observation

L'épidémie a commencé fin mai 1968, puisque à part un cas isolé (N° 1) dépisté le 10 mai, les premiers cas ont été hospitalisés début juin. L'étude a été volontairement arrêtée fin décembre 1968. A cette date la fréquence des infections à coxsackie A 21 est en très nette diminution, ce qui laisse penser qu'il s'agit de la queue de l'épidémie.

La fréquence maxima se situe durant l'été et le début de l'automne en 2 pics successifs (fig. 1).

2°) Répartition géographique et territoire d'origine.

Ces deux facteurs sont difficiles à préciser avec certitude en raison de la sectorisation relative de l'hôpital Trousseau par rapport à l'ensemble de la région parisienne. Toutefois, il semble qu'au début tout au moins, les cas aient été limités à la région Sud-Est de la banlieue parisienne, entre Créteil et Maison-Alfort -fig. 2), les autres services parisiens de Pédiatrie n'en ayant observé que très peu.

... / ...

3°) Cas familiaux-adultes.

La majorité des cas appartenait à des familles ayant plusieurs enfants. Cependant, il n'y a eu que 10 cas familiaux observés dans 5 familles (Obs. N° 2, 3, 6, 7, 8, 9, 57, 64, 71, 75). On en déduirait volontiers que, dans ces cas, il s'est agi d'une contamination commune extra et non pas intra-familiale mais la diffusion à l'intérieur d'une même famille a pu être inapparente. En l'absence d'étude biologique systématique chez les frères et soeurs des malades, il ne nous est pas possible d'être affirmatifs.

Quelques adultes ont été signalés comme ayant présenté un tableau infectieux mineur, mais aucune précision n'a pu être obtenue à leur sujet.

4°) Age

La fréquence maxima de l'infection en fonction de l'âge se situe durant la seconde enfance, plus précisément de 6 à 12 ans avec des chiffres extrêmes de 1 mois à 13 ans. On peut noter la relative rareté de l'affection avant 4 ans.

5°) Sexe

La prédominance masculine est nette pour les méningites aiguës, et incontestable, quoique moins marquée, pour l'ensemble des cas. Nous n'offrons pas d'explication à cette différence mais il faut noter qu'elle se retrouve dans les méningites aiguës aseptiques virales précédemment décrites et aussi dans les méningites à Echo 6 et Echo 9 observées pendant le même laps de temps à l'hôpital Trousseau (fig 3 - a et b).

6°) Répartition des cas selon le sexe

Les chiffres, sur 79 cas isolés au Laboratoire de Virologie de l'hôpital Trousseau, sont les suivants :

- a) Garçons : 64 %
Filles : 36 %
- b) Méningites : 62 cas
Garçons : 57 cas soit 68,6 %
Filles : 26 cas soit 31,4 %
- c) Formes non méningées : 17 cas
Garçons : 7 cas soit 40 %
Filles : 10 cas soit 60 %

7°) Antécédents pathologiques

L'étude des antécédents pathologiques des enfants atteints a été précisée dans la mesure du possible: aucun facteur notable n'a été mis en lumière. On ne retrouve notamment aucun symptôme de carence immunitaire, aucune affection chronique connue. La majorité des enfants était en bonne santé et beaucoup revenaient de vacances au moment de l'atteinte virale.

8°) Vaccinations antérieures.

La majorité des enfants avait été vaccinée de façon correcte par les vaccins habituels : anatoxine DT, vaccin anticoquelucheux antipoliomyélitique, antivariolique et BCG.

CLINIQUE

-oOo-

1°) Incubation

La durée de la période d'incubation est difficile à fixer mais semble assez courte; en effet dans 4 cas touchant des enfants déjà hospitalisés, elle n'excède sans doute pas 72 heures

2°) Le début de la maladie est brutal, la fièvre est présente dans 90 % des cas.

3°) Symptômes cliniques (fig. 4)

- Fréquence des divers syndromes observés :

- méningites aiguës : 62 cas	79 %
- syndromes fébriles: 13 cas	} 21 %
- formes inapparentes: 4 cas	

a) Une méningite aiguë fébrile est réalisée dans 62 cas, soit 79 % des cas étudiés (fig. 5).

Elle domine donc très largement l'expression clinique de la maladie, elle suit le début fébrile de l'affection de quelques heures et réalise un syndrome méningé franc.

- Les signes généraux sont nets

Fièvre habituellement élevée, entre 38°5 et 39°5. La température a été notée 4 fois à 40° (et plus) et une dizaine de cas n'ont pas excédé 38°.

Altération modérée de l'état général, qui n'a jamais été inquiétant; anesthésie, abattement ont été notés dans 17 cas.

- les signes fonctionnels sont en règle très marqués au cours de la deuxième enfance où il est plus facile de les apprécier :

- la céphalée manque rarement (53 cas, soit 98 %) ; elle est habituellement intense, diffuse, très nettement soulagée par la rachicentèse, et s'accompagne de photophobie :

- le plus souvent céphalée franche :	37 cas soit 69 %
- très intense :	8 cas soit 15 %
- modérée :	9 cas soit 17 %

- Les vomissements sont un peu moins fréquents (50 cas, soit 90,9 %) : abondants, récidivants (82 %) : un seul vomissement ou un simple état nauséux (18 %). Quelle que soit leur intensité leur fréquence s'atténue rapidement en 24, 48 heures.

- la constipation est absente

- la diarrhée accompagne en revanche le syndrome méningé 4 fois soit 7,2%. Elle n'a été importante qu'en cas de surinfection de crèche chez des nourrissons.

- enfin courbatures, arthralgies, myalgies notables, ont été notées mais rarement (6 cas soit 10,4 %) au cours des méningites.

Elles n'ont jamais dominé le tableau et rarement attiré l'attention, il n'a pas été constaté de pleurodynie.

- Les signes physiques de la méningite (raideur de la nuque, signe de KERNING, signe de BRUDZINSKI) sont retrouvés: extrêmement nets, 3 fois; modérément intenses, 23 fois; réduits à une discrète raideur de la nuque 23 fois.

- Ils manquent dans 6 observations où la méningite fut authentifiée seulement par la ponction lombaire.

Chez le nourrisson (7 cas soit 11 %), les signes fonctionnels se résument à un ou plusieurs vomissements (5 cas), la fièvre est constante, modérée, les signes physiques sont variables : 3 fois tension de la fontanelle ; 1 fois, une hypertonie généralisée ; 2 fois, au contraire hypotonie; 1 fois, aucun signe physique.

- Des signes "encéphalitiques" associés au syndrome méningé ont été notés avec une relative fréquence (dans 29 % des cas). Ils ont presque toujours été modérés, caractérisés : soit par une somnolence anormale, soit par une irritabilité, une agitation ou de l'abattement.

Dans 2 cas, cependant, la traduction clinique était plus sévère : altération de la conscience, crise convulsive, déficit gauche transitoire, probablement post-critique, fièvre élevée, EEG perturbé.

Dans tous les autres cas, aucun déficit, aucun signe neurologiques en foyer, aucun trouble végétatif n'ont été constatés.

b) Les formes non méningées constituent incontestablement une minorité des enfants hospitalisés et représentent 17 cas soit 21%.

- Un syndrome fébrile se trouve réalisé dans 13 cas. Parmi ces formes fébriles non méningées :

- Dans 7 cas, l'enfant fut hospitalisé pour une affection fébrile franche n'évoquant pas une méningite. Cette affection comportait surtout des signes rhinopharyngés et digestifs, et à un moindre degré des signes cutanés, pulmonaires ou ORL.

- Dans 2 cas, des signes neurologiques ont attiré l'attention : convulsions, obnubilation, mais PL normale.

- Dans 4 cas, les enfants étaient hospitalisés pour d'autres raisons ; seule une recrudescence fébrile entre le 6^e et le 9^e jour d'hospitalisation, accompagnée de quelques signes digestifs (diarrhée, vomissements) a résumé la maladie.

- Enfin dans 4 cas, l'infection fut totalement latente et les recherches virales faites à titre purement systématique.

c) les signes associés

Un certain nombre de signes cliniques se sont associés soit à une méningite (fig. 6), soit aux formes non méningées, avec une fréquence comparable.

Des signes pharyngés sont signalés dans la moitié des cas : il s'agit le plus souvent de pharyngite érythémateuse d'aspect banal; plus évocatrice est la stomatite vésiculeuse, notée dans trois cas; son aspect rappelle l'herpangine par la taille des vésicules, mais celles-ci sont peu nombreuses, ne siègent pas particulièrement sur les piliers et parsèment toute la cavité buccale. On a pu aisément distinguer cette stomatite d'aphtes par la couleur claire de la vésicule et l'absence d'inflammation périphérique.

Des granulations pharyngées ont été notées dans quelques cas, ainsi qu'une glossite extoliatrice.

Des signes d'atteinte ORL sont notés dans quelques cas, mais il est difficile de les rattacher avec certitude à la maladie :

- les otites représentent la manifestation la plus fréquente : 10 % des cas : le plus souvent ce sont des otites catarrhales n'ayant pas justifié de paracenthèse ;

- Une épistaxis a été signalée, mais elle relevait d'une cause locale sûrement indépendante de l'infection ;

- enfin une laryngite aiguë a précédé de quelques jours la méningite et entraîné l'hospitalisation dans un cas.

Des signes bronchopulmonaires discrets sont souvent mis en évidence : leur symptomatologie fonctionnelle est restée réduite limitée à de la toux dans 3 observations.

Le plus souvent leur traduction est purement radiologique : accentuation de la trame bronchovasculaire à prédominance hilare beaucoup plus rarement images de pneumopathie en foyer segmentaire.

Il n'a jamais été observé de détresse respiratoire ni de signes d'atteinte cardiaque; les quelques E.C.G pratiqués ont été normaux.

Un syndrome douloureux abdominal a été signalé avec une fréquence non négligeable et mérite d'être mis en relief : 13 cas sur 62 formes méningées, 2 cas sur 17 formes non méningées, soit 20 % du total.

Ces douleurs ont été plusieurs fois suffisamment intenses pour motiver l'hospitalisation et dans 3 cas faire discuter une urgence chirurgicale d'autant plus volontiers qu'elles s'accompagnaient de vomissements et que la céphalée n'était pas au premier plan.

Elles n'avaient aucun caractère particulier de siège ou d'irradiation, se s'accompagnaient pas de troubles nets du transit. Il semble que leur fréquence se soit accrue au cours du 2° pic de l'épidémie (août-septembre).

Les signes cutanéomuqueux sont rares :

- éruption maculeuse morbiliforme est notée dans une forme méningée et dans 2 formes non méningées :

- une éruption vésiculo-bulleuse est observée dans une forme non méningée ;

- une seule conjonctivite est signalée.

- Enfin, une participation spénoganglionnaire discrète est relevée 3 fois : les ganglions sont de petite taille, retrouvés dans toutes les aires ganglionnaires ; la rate a été une fois nettement palpable.

... / ...

BIOLOGIE

-oOo-

1) L'hémogramme a été étudié chez 61 malades :

- Il n'y a pas d'anémie ni de thrombopénie ;

- le chiffre des leucocytes est très variable : franche leucopénie inférieure à 5000 GB/mm³ : 8 cas, soit 13 %, leucocytose comprise entre 5000 et 10.000 GB/mm³ : 25 cas, soit 41 %, hyperleucocytose supérieure à 10.000 GB/mm³ : 28 cas, soit 46 %, se répartissant de la façon suivante : 19 cas entre 10.000 et 15.000 ; 8 cas entre 15.000 et 20.000 ; 1 cas supérieur à 20.000 ;

- la polynucléose est, elle aussi, variable : inférieure à 65 % : 33 cas, soit 54 %; supérieure à 65 % : 28 cas, soit 46 % ; elle atteint 97 % dans 1 cas.

La classique leucogranulopénie des affections virales n'est donc pas retrouvée, et rien dans l'hémogramme n'oriente à priori vers une viroïose ; ce fait est à souligner, et l'hémogramme ne sera donc pas d'une très grande utilité devant une méningite traitée sans rachicentèse préalable par les antibiotiques.

2° Le liquide céphalorachidien a été étudié dans 67 cas, le plus souvent lors de l'admission de l'enfant :

- dans 5 observations, le LCR est normal malgré l'existence de signes cliniques évocateurs ;

- dans les 62 autres cas, la méningite a été authentifiée; le liquide est en général clair, parfois louche ou trouble, ce caractère ne correspondant pas toujours à une forte hypercytose dans 23 cas, soit 37 %, le nombre des éléments oscille entre 20 et 100 par mm³; dans 29 cas, soit 47 %, il est compris entre 100 et 500; dans 7 cas, 12 %, il est inférieur à 20 ; dans 3 cas, soit 4 %, il est supérieur à 500.

La formule est loin d'être exclusivement à cellules mononuclées : dans 56 cas où elle fut précisée, on ne trouve que 32 cas où prédominent les lymphocytes ou les cellules mononuclées (70 à 100 %) ; assez fréquemment, la formule est mixte avec une polynucléose variant de 30 à 60 % (11 cas) ou entre 60 et 90 % (9 cas).

Dans 5 cas, elle est presque exclusivement à polynucléaires.

Ces particularités méritent d'être soulignées. En effet, en présence d'une méningite aiguë sans germes à l'examen direct ni à la culture, beaucoup considèrent qu'une polynucléose rachidienne

... / ...

prédominante ou exclusive est un argument suffisant pour rejeter l'origine virale et affirmer l'origine bactérienne, avec l'attitude thérapeutique qui en découle.

C'est sans doute faire preuve de prudence, mais nos observations nous obligent à dire que la vérité est autre ; une méningite virale peut fort bien à son tout début comporter une telle polynucléose et celle-ci n'implique pas, à elle seule, un traitement antibactérien d'urgence.

Du reste, la formule s'inverse rapidement, devenant lymphocytaire, pour se normaliser en deux semaines environ.

L'albuminorachie est souvent augmentée : dans 35 cas, elle s'élève entre 0,25 et 0,50 g % : dans 7 cas, entre 0,50 et 1g % ; dans 2 cas elle dépasse 1g % ; elle reste normale dans 17 cas.

La glycorachie est comprise entre 0,50 et 0,70 g/l dans 38 cas sur 52 ; elle dépasse 0,70 g/l dans 7 cas ; elle est discrètement abaissée dans 8 cas, et jamais audessous de 0,40 g/l.

La chlorurachie, lorsqu'elle a été étudiée est normale.

3) L'E.E.G a été pratiqué dans 25 cas ; dans 15 cas, soit plus de la moitié, il est altéré et comporte le plus souvent des ondes diffuses ; dans quelques cas s'y associent des éléments pointus de morphologie paroxystique. Ces anomalies régressent en 2 à 3 semaines et le tracé se normalise dans la totalité des cas.

EVOLUTION

--oo--

1) L'évolution du syndrome fébrile, associé ou non au syndrome méningé, a été d'une grande simplicité dans la majorité des cas. La plupart des enfants fébriles hospitalisés l'ont été après 6 à 48 heures de fièvre.

La période fébrile a duré de 1 à 8 jours, avec une moyenne de 2 jours, avec une moyenne de 2 jours $\frac{1}{2}$. Le plus souvent l'apyrexie est survenue d'une seule tenue. Dans quelques observations cependant, concernant les formes maningées, un clocher fébrile secondaire est noté au 3^e jour réalisant une fièvre diphasique parfois, la céphalée a subi à ce moment une recrudescence. Plus particulière et évocatrice des méningites à entérovirus serait la rechute fébrile tardive du 6^e jour : ce fait est retrouvé dans 6 cas. Dans un cas, cette rechute méningée clinique et biologique.

Quant à l'état général, il s'est toujours rapidement amélioré même lorsqu'existaient des signes nerveux, en moyenne en 48 heures.

... / ...

2) Le syndrome méningé a en règle rapidement régressé. Céphalées et vomissements ont rarement duré plus de 48 heures, et ont été franchement améliorés dans la majorité des observations par la rachicentèse initiale, la raideur de la nuque et du rachis a persisté 3 à 4 jours en moyenne. Les troubles de la conscience n'ont pas dépassé 24 heures et n'ont donc jamais été préoccupants. Une seule rechute, méningée a été notée au 13^e jour et n'a retardé la guérison que de quelques jours.

3) De même les signes d'accompagnement, notamment la diarrhée et les douleurs abdominales n'ont jamais duré plus de 4 jours.

Au total la durée moyenne d'hospitalisation est d'environ 8 jours; encore celle-ci n'a-t-elle été souvent prolongée que pour établir avec certitude le diagnostic virologique avec le deuxième prélèvement sérologique. Aucune complication à distance n'a été constatée.

COMMENTAIRES

--oOo--

1) Le premier point sur lequel il faut insister est la remarquable fréquence, pour les enfants hospitalisés, des atteintes méningées qui dominent de très loin le tableau d'ensemble de l'affection (79 %).

- Sur le plan clinique la maladie est stéréotypée : après une incubation courte de 2 à 6 jours, le début est marqué par une ascension fébrile à 38°5, 39°, suivie de près par l'apparition de céphalées vives, voire violentes et de vomissements précoces. Ces signes nets expliquent la précocité de l'hospitalisation (12 à 48 heures) du début et de l'examen par rapport au début apparent de la maladie. Le syndrome méningé réalisé est habituellement très franc et indiscutable.

- Sur le plan biologique, certains faits sont à signaler :

- Grande variabilité de la leucocytose et de la formule blanche une hyperleucocytose modérée, supérieure à 10.000 éléments/mm³ et une polynucléose supérieure à 65 % des éléments sont en effet retrouvés dans près de la moitié des cas;

- variabilité également de la formule du LCR, qui n'est franchement lymphocytaire que dans 57 % des cas ;

- rareté des grandes hypercytoses du L.C.R; augmentation rarement importante de l'albuminorachie; glycorachie le plus souvent normale, ne descendant jamais au-dessous de 0,40 g/l ;

.... /

- Sur le plan évolutif, cette méningite aiguë achève de se définir par sa bénignité. Certes dans un certain nombre d'observations on a pu noter l'existence de troubles de la conscience, de somnolence ou de troubles du comportement, d'irritabilité; mais ces anomalies suggérant un processus encéphalitique associé sont toujours restées, sauf dans deux cas, mineures, modérées peu inquiétantes et en définitive, ont guéri dans tous les cas sans séquelles. Il n'a jamais été noté de paralysies périphériques associées, contrairement à d'autres infections à virus cox (A2, A7, A14, B2, B3, B4, B5).

Dans son ensemble, l'évolution n'a que rarement dépassé une semaine; seuls 6 cas ont rechuté secondairement pour guérir très rapidement ensuite. Aucune forme grave, aucune complication n'ont été rapportées. L'infection à coxsackie A 21 est donc une affection aiguë à début bruyant, mais bénigne et d'évolution rapidement favorable, sans complication ni séquelle, partageant donc le bon pronostic habituel des épidémies de méningites à enterovirus coxsackie et écho.

Les signes accompagnateurs confèrent-ils une marque particulière à la méningite à coxsackie A 21? il ne semble pas.

Il n'a pas été constaté avec une particulière fréquence d'anomalies cutané-muqueuses, rappelant l'herpangine imputable aux virus Cox A1, A8, A10 ou A 22; de même, seules, 3 éruptions ont été signalées, ce qui est faible. Il faut aussi noter la discrétion de la traduction pulmonaire de l'affection, contrairement aux épidémies déjà signalées du virus Cox A21.

Seules les douleurs abdominales méritent peut-être une place à part, en raison de leur intensité; elles s'intégreraient plus facilement dans une description schématique de la maladie.

2) Le second point qui appelle quelques commentaires est représenté par les formes non méningées (21 %);

- ces formes peuvent réaliser une maladie fébrile, aiguë, d'allure grippale, sans particularités cliniques nettes, associée tantôt à des signes digestifs, tantôt à des signes pharyngés ou pulmonaires discrets; elles s'accompagnent de signes méningés cliniques sans modifications du LCR; dans 2 cas cependant, l'intensité des signes fonctionnels et des signes physiques laissait presumer qu'il s'agissait d'une méningite, mais la PL fut normale le 1er jour. Il est d'ailleurs possible qu'il s'agisse de méningites authentiques à traduction biologique retardée; l'absence d'une deuxième rachicentèse au cours de cette maladie bénigne, n'a pas permis de vérifier cette hypothèse.

Enfin, chez 4 enfants de 6 à 12 ans, hospitalisés pour une autre raison, il a été possible de mettre en évidence une infection inapparente, grâce à l'isolement du virus dans les 4 cas et à la montée des AC neutralisants dans 2 cas.

... / ...

Ce fait n'est pas pour étonner au cours d'une épidémie virale et laisse penser que de nombreux sujets apparemment bien portants ont du être contaminés durant cette période.

3) Le dernier point méritant discussion concerne la place qu'occupe la méningite à Cox A21 en pathologie.

a) De nombreuses observations de méningites à coxsackie ont déjà été rapportées dans la littérature (coxsackie A7, 9, 16; coxsackie B1, 2, 3, 4, 5, 6), mais à notre connaissance, aucune n'était due à un coxsackie A 21, ce virus semblant avoir surtout un tropisme respiratoire; il semble donc s'agir de la 1ère épidémie rapportée de méningite à liquide clair imputable à ce virus.

b) Il était intéressant, d'autre part, de comparer la fréquence de cette étiologie par rapport aux autres méningites à virus étudiées par le laboratoire de virologie de l'hôpital Trousseau durant la même période.

Sur 230 cas de méningites présumées virales, on retrouve :

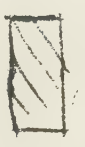
- 62 cas de coxsackie A21, chez des enfants hospitalisés à l'hôpital Trousseau, auxquels il faut ajouter 17 cas d'enfants venant de services hospitaliers périphériques :
- 39 cas d'autres virus dont 14 identifiés (écho 3, 6, 9) 25 non identifiés;
- 112 cas dont les recherches virologiques sont restées négatives.

Il existe donc une prédominance de coxsackie A 21 remarquable durant cette période, par rapport aux autres virus.

Trois faits peuvent être soulignés :

- La prépondérance du virus coxsackie A 21 a été surtout nette à partir du mois de septembre et correspond probablement à la diffusion maximum de l'épidémie;
- Parmi les méningites où l'agent n'a pas été identifié, une montée des anticorps déviant le complément pour le coxsackie A21 a été observée à plusieurs reprises;
- Enfin, sur le plan clinique, aucune différence notable ne permet de différencier les méningites dues au coxsackie A21 des autres méningites à virus.

nb cas



f. incippparehies

n° 1

36

oct

244

sib

caout

juil

jun

mai

20

33

nov

déc

10

12

6

33

6

4

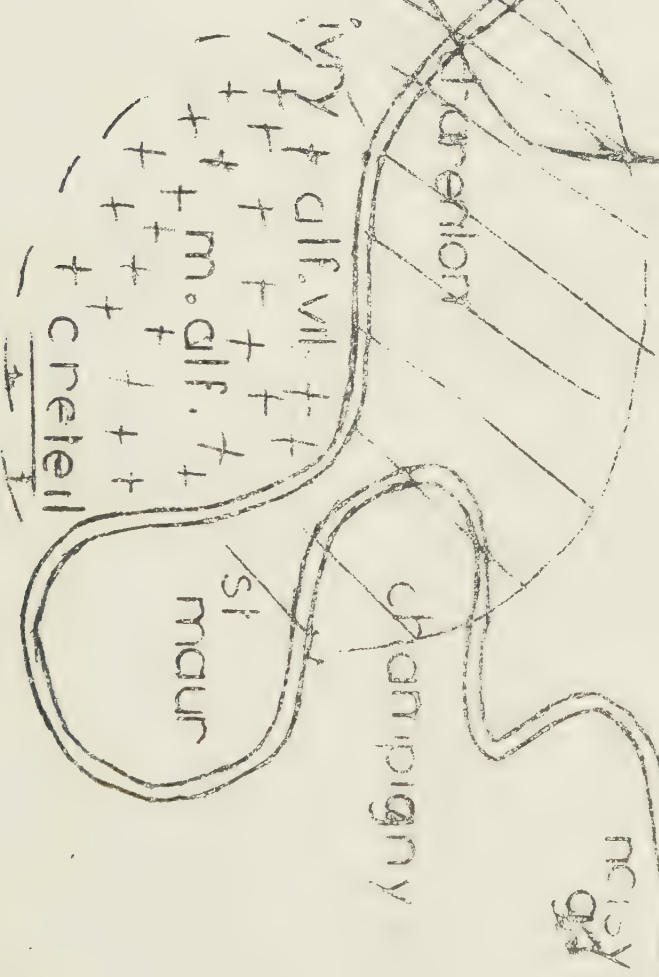
3

PARIS

EPIDEMIE

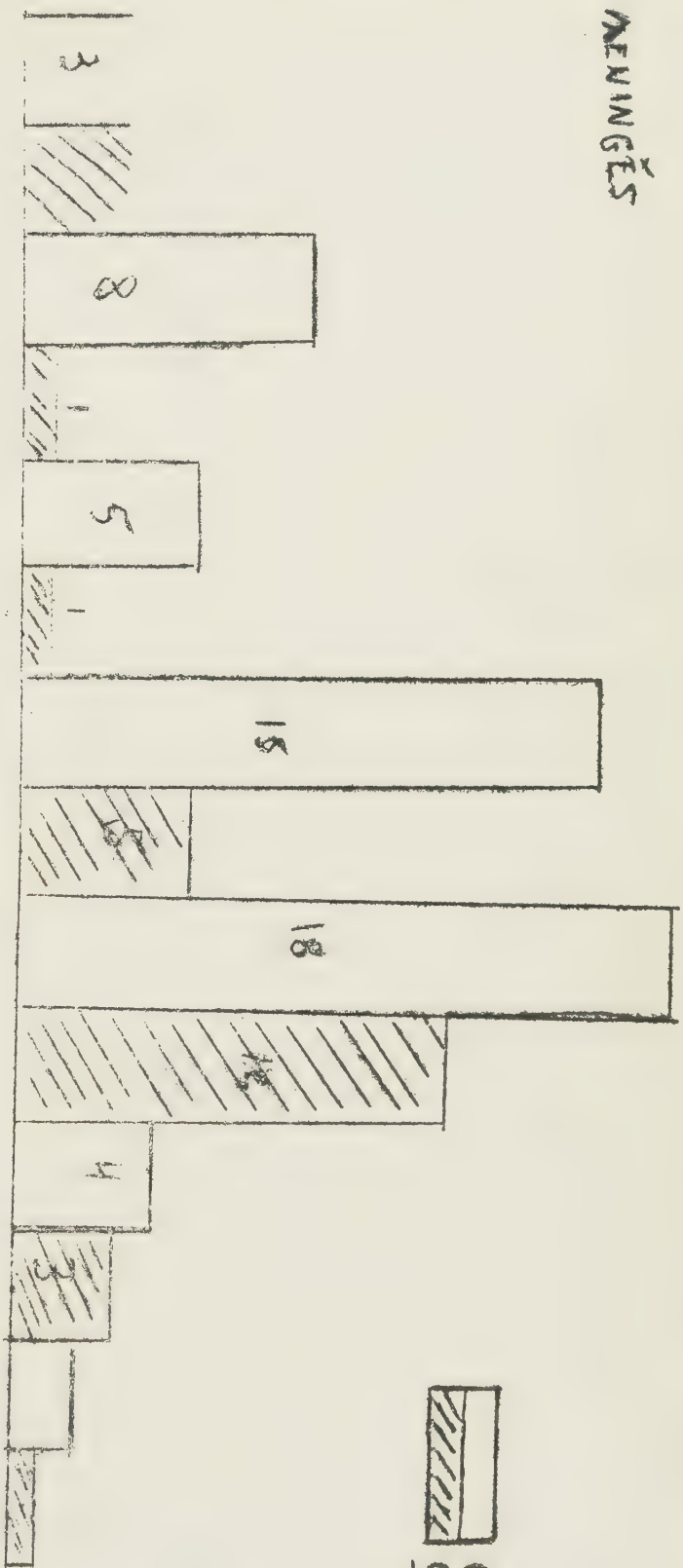
éle 688

 debut
 interphase
 extension



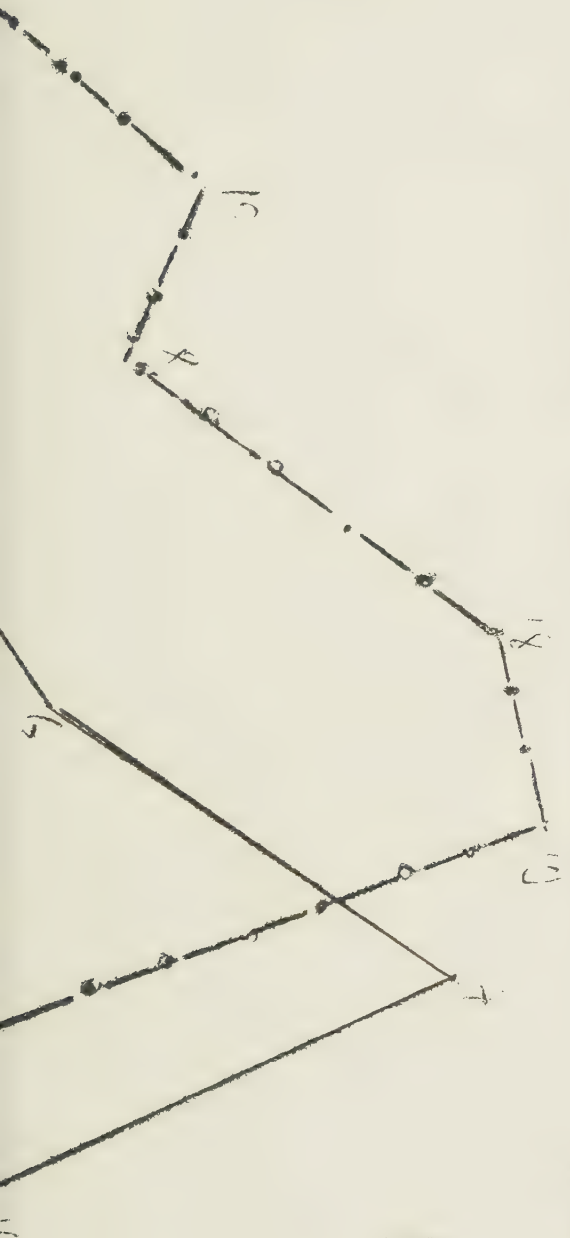
3A

CAS MENINGÉES



60+

60+



fièvre

96%

céphalée

96%

vomissements

90%

s. physiques

89%

conscience

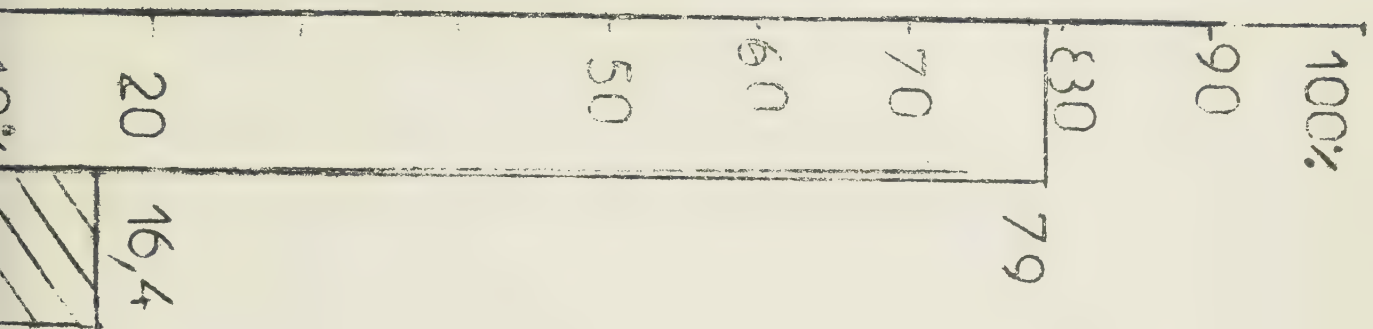
29%

FREQ. SIGNES

CLINIQUES

1.

coma 4%

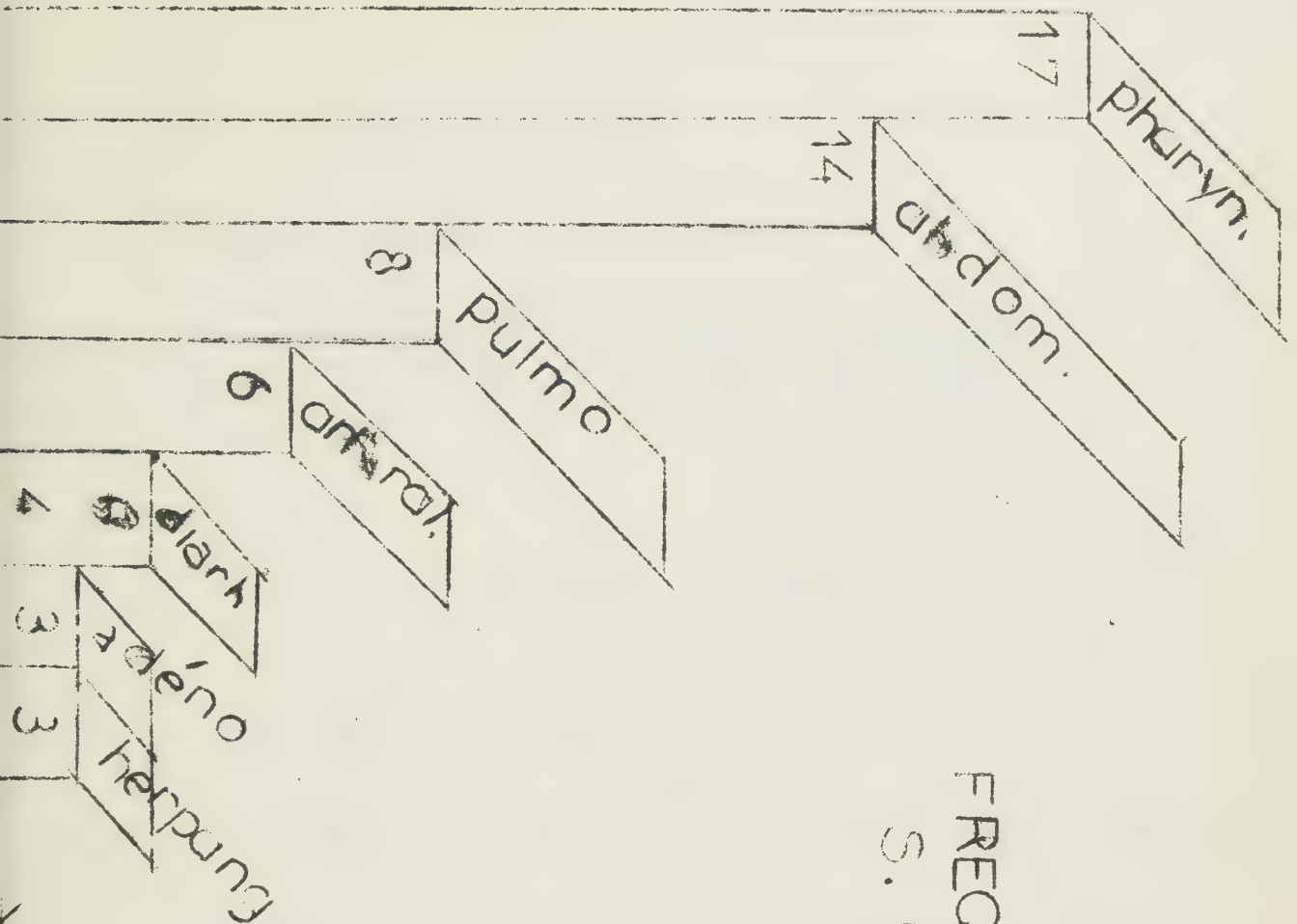


1 meningites
 2 syndromes
 febriles
 f. inapparentes

17,5

FREQUENCE S. CLINIQUES

2. s. associés





II - ETUDE VIROLOGIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE

La majorité des coxsackie virus a été incriminée à l'origine de syndromes méningés, qu'il s'agisse de cas sporadiques ou d'épidémies (3). Par contre le coxsackie virus A type 21 a été essentiellement mis en cause au cours d'infections respiratoires hautes (1, 6, 12).

MATERIELS & METHODES

--oOo--

La population étudiée :

Il s'agit d'enfants hospitalisés à l'hôpital Trousseau entre juin et novembre 1968 pour un syndrome présumé viral, méningé ou non, les âges s'échelonnant de 2 mois à 16 ans.

A ce groupe a été ajouté un certain nombre d'enfants hospitalisés pour méningite aiguë aseptique dans d'autres hôpitaux proches de Trousseau et dont nous avons reçu divers types de prélèvements en vue d'isolements viraux.

Le nombre total des enfants ayant été l'objet de recherches virologiques et sérologiques a été de 480.

La recherche du virus :

Elle a été effectuée dans tous les cas par un écouvillonnage de gorge et un écouvillonnage rectal, ainsi que dans un nombre de cas plus restreint dans le LCR (30 fois).

Tous les prélèvements ont été conservés au congélateur à 20° s'ils ne pouvaient être inoculés le jour même.

L'inoculation a été faite sur deux tubes verticaux de culture stationnaire de cellule K.B. et de rein de singe LLCMK2 après rinçage des tubes au P.B.S. 0,2 ml du liquide de transport dans

... / ...

lequel ont été exprimés les écouvillons, ou 0,2 ml de LCR ont été déposés sur les tubes de cultures, pendant 2 heures à 37°. Puis les cultures cellulaires ont été lavées et remises à 37° en milieu de Eagle enrichi de 5 % de sérum de poulet en ce qui concerne les cellules K.B.

Les tubes ont été conservés en moyenne pendant 15 jours et surveillés quotidiennement. En cas d'apparition d'un effet cytopathogène un passage a été effectué sur le même type de cultures cellulaires avant d'affirmer la présence d'un agent viral.

- Le typage du virus :

En ce qui concerne les entérovirus, il a été effectué par séro-neutralisation à l'aide de sérums immuns de lapins préparés dans notre laboratoire (2). Le sérum anticoxsackie virus A type 21 en particulier a été préparé par immunisation avec la souche prototype provenant de l'American Type Culture Collection.

Les autres virus ont été typés également par séroneutralisation sauf les adénovirus qui ont été typés par inhibition de l'héماغlutination selon la technique de Rosen (17).

- La sérologie :

Dans tous les cas le premier sérum a été prélevé le jour où a été entreprise la recherche virale, le second 8 à 15 jours plus tard. Les sérums ont été conservés à -20° et décomplémentés avant utilisation.

La sérologie a été faite par neutralisation selon la technique classique ou par fixation du complément. Dans ce dernier cas en ce qui concerne le coxsackie virus A 21, l'antigène utilisé a été soit la souche prototype, soit une souche isolée au milieu de la période épidémique. Il a été utilisé 4 unités d'antigène et 2 unités de complément, les sérums étant testés du 1/10 au 1/160 par des dilutions de deux en deux dans une solution de tampon Mayer.

Les épreuves ont été faites en microtechnique sur plaques, le mélange hémolytique étant ajouté après incubation préalable du mélange antigène-sérum-complément pendant une nuit à + 4° C et la lecture effectuée après une heure à 37° C.

Ont été considérées comme significatives les élévations du taux des anticorps neutralisant ou fixant le complément au moins égales ou supérieures à deux dilutions.

Les sujets dont les deux sérums contenaient un taux d'anticorps identiques mais au moins égal au 1/10 ont été considérés comme immuns, sans possibilité de préciser la date de l'immunisation.

Au terme de cette étude portant sur 5 mois on a considéré :

- que les enfants chez qui avait été isolé le virus coxsackie A 21 et chez qui existait une ascension des anticorps sériques homologues avaient été infectés par ce virus de façon certaine.
- qu'il en était probablement de même pour ceux chez qui en l'absence d'isolement viral, il existait dans le sérum une élévation significative du taux des anticorps anticoxsackie A 21.
- que la présence d'anticorps anticoxsackie A 21 dans le premier sérum, quel qu'en soit le taux, sans modification de ce taux au deuxième examen démontrait un état d'immunité sans permettre de dire la date de l'infection.

Dans tous les cas les deux sérums ont été testés conjointement quelque soit la méthode utilisée.

RESULTATS

-oOo-

Les isolements de coxsackie virus A type 21 :

Les premières souches ont été isolées au cours du mois de juin 1968, les dernières en décembre de la même année.

Leur nombre se répartit de la façon suivante :

- juin	7 souches pour	72 malades
- juillet	12 souches pour	89 malades
- août	8 souches pour	78 malades
- septembre	23 souches pour	99 malades
- octobre	35 souches pour	142 malades
soit	85 souches pour	480 malades

auxquels ont pourrait ajouter en

- novembre	9 souches pour	104 malades
- décembre	4 souches pour	121 malades
soit au total:	98 souches pour	705 malades

Sauf dans un cas, toutes ces souches ont été exclusivement isolées sur cellules K.B.

Le siège des isolements de Coxsackie A 21 :

La répartition des isolements selon le siège est la suivante:

- dans la gorge	58 fois
- dans les selles	69 fois
- dans le LCR	14 fois

Dans un certain nombre de cas, les isolements ont été multiples, comme le montre le tableau suivant :

... / ...

- isolements seulement dans la gorge 25
- isolements seulement dans les selles 37
- isolements seulement dans le LCR 5
- isolements dans la gorge et selles 27
- isolements dans la gorge et le LCR 4
- isolements dans les selles et le LCR 3
- isolements dans la gorge, selles, LCR 2

Il faut noter que le LCR n'a été mis en culture que dans 28 cas, et qu'il a donc été possible d'y retrouver un coxsackie A 21 dans 50 % des cas de méningites où il a été possible de le rechercher.

Les figures 1, 2 et 3 reflètent en pourcentage et selon le sexe, la proportion des enfants qui ont été infectés d'après nos critères par le coxsackie A 21 ou qui ont paru immunisés-à-vis de ce virus.

Si on se rapporte aux chiffres des enfants examinés pendant la période de temps écoulé en juin et octobre 1968, on constate que la population a été constituée pour 59 % de garçons et 41 % de filles.

Or dans cette population 13 % de garçons ont cliniquement et biologiquement été infectés, et 5 % seulement des filles; il apparaît donc que le pourcentage global des infections cliniques a été fait de 72 % de garçons et de 28 % de filles.

En ce qui concerne les sujets immunisés, selon la population totale, la proportion est de 15 % de garçons et de 14 % de filles ce qui laisse apparaître que le pourcentage des sujets immuns est de 51 % pour les garçons et de 49 % pour les filles.

Les figures 4 et 5 représentent le pourcentage selon l'âge et le sexe des enfants infectés ou immuns.

Il apparaît que la proportion de sujets immunisés croît avec l'âge de façon sensiblement équivalente dans les deux sexes.

A la lecture des 5 figures, il semble donc incontestable que les garçons ont été cliniquement sensibles à l'infection puisque celle-ci a paru beaucoup plus fréquemment bruyante chez eux que chez les filles, alors que la proportion des enfants immunisée est sensiblement identique qu'il s'agisse de garçons ou de filles.

Les figures 6 et 7 montrent le pourcentage d'enfants (garçons et filles) infectés et immuns selon l'âge pour chaque mois (fig.6) et selon le mois pour chaque tranche d'âge (fig. 7).

Il semble ressortir que l'infection a pris naissance dans les groupes d'enfants scolarisés puisqu'en juin et juillet les enfants de moins de 5 ans infectés ou immuns étaient très peu nombreux: alors qu'en septembre et octobre le pourcentage des enfants

infectés.

Les tableaux I à V enfin résument en chiffre le nombre d'enfants examinés par mois, selon l'âge, le sexe, le nombre d'infections ainsi que celui des sujets immuns.

TABLÉAU 1. - Répartition selon l'âge et le sexe des enfants infectés par le coxsackie virus A 21 ou immuns vis-à-vis de ce virus.

juin

AGE	6 m	6m-1 A	1-5	5-10	10
N Sérums..... 72					
GARCONS 41	2	7	15	11	6
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELE- VATION DU TAUX DES A.C..... 3				2	1
ELEVATION SIGNI- FICATIVE DU TAUX DES A.C.. 3			2		
PRESENCE D'ANTI- CORPS SANS ELE- VATION DU TAUX 10			5	3	2
=====					
FILLES..... 31	1	5	15	9	12
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELEVA- TION DU TAUX DES A.C..... 2				2	
ELEVATION SIGNI- FICATIVE DU TAUX DES A.C..... 4			2	2	
PRESENCE D'ANTI- CORPS SANS ELE- VATION DU TAUX 7			4	3	

Comparaison entre les résultats sérologiques effectués par séroneutralisation et fixation du complément :

Dans 49 cas, nous avons effectué un tirage comparatif des anticorps sériques de paires de sérums, selon les deux méthodes.

Dans 33 cas il y a eu des résultats superposables, c'est-à-dire ascension significative du taux des anticorps neutralisant et fixant le complément ou, présence d'anticorps à un taux identique.

Dans 16 cas le résultat a été divergent :

Dans 11 cas il y a eu ascension des anticorps neutralisants et non en fixation du complément.

Dans 5 cas au contraire les anticorps fixant le complément ont subi une élévation alors que les anticorps neutralisants restaient à un taux inférieur au 1/10.

TABLEAU II

-oCo-

Juillet

AGE	6 m	5m-1 A	1-5	5-10	10
N SERUMS.....89					
GARCONS.....53	7	7	16	15	5
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELEVA- TION DU TAUX DES A.C..... 8		1	2	3	1
ELEVATION SI- GNIFICATIVE DU TAUX DES A.C... 6			3	2	1
PRESENCE D'ANTI- CORPS SANS ELE- VATION DU TAUX.11			5	2	3
=====					
FILLES.....36	4	4	10	11	7
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELE- VATION DU TAUX DES A.C..... 2	1				1
ELEVATION SI- GNIFICATIVE DU TAUX DES A.C.. 3			1		2
PRESENCE D'AN- TICORPS SANS ELEVATION DU TAUX..... 13	1	1	4	3	4

TABIEAU III

-000-

Moût

AGE	6m	6mI A	I-5	5-10	10
N SERUMS..... 78					
GARCONS..... 49	10	3	17	12	7
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELE- VATION DU TAUX DES A.C..... 6	1	1		2	2
ELEVATION SI- GNIFICATIVE DU TAUX DES A.C.. 3			1	2	
PRESENCE D'AN- TICORPS SANS ELEVATION DU TAUX..... 21	1	1	10	5	4
FILLES..... 29	4	3	9	8	6
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELE- VATION DU TAUX DES A.C..... 2				1	1
ELEVATION SI- GNIFICATIVE DU TAUX DES A.C.. 3	2		1		
PRESENCE D'AN- TICORPS SANS ELEVATION DU TAUX..... 17			7	6	4

Les autres isolements du virus :

Durant les mois où cette étude a été entreprise, diverses souches virales ont été isolées. Elles se répartissent de la façon suivante (tableau VI).
non identifiés au moyen des antiserums Echo 1-9, 11-27, 29-31;
Cox A 2, 5, 7, 8, 9, 16, 18, 20, 24 ; Cox B 1-6, Polio 1-3.

Il a donc été isolé 51 virus parmi lesquels 40 antérovirus différents des coxsackie virus A 21, dont 22 n'ont pu être identifiés.

Parmi eux 20 ont été isolés au cours de méningites soit :

- 1 Echovirus type 3
- 2 Echovirus type 6
- 7 Echovirus type 9
- 10 Echovirus non identifiés.

TABLEAU IV

-oOo-

Septembre

A G L		6 m	6 m-1 A	1-5	5-10	10	Age non-précisé
N Sérums	99						
GARCONS	60	7	5	19	18	9	2
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELEVATION DU TAUX DES A.C.	12	1	1	5	4		1
ELEVATION SIGNIFICATIVE DU TAUX DES A.C.....	5			1	4		
PRESENCE D'ANTICORPS SANS ELEVATION DU TAUX.....	5		1	1	2	1	
=====							
FILLES	39	5	6	13	4	10	1
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELEVATION DU TAUX LES A.C...	3		1		1	1	
ELEVATION SIGNIFICATIVE DU TAUX DES A.C.....	2					2	
PRESENCE D'ANTICORPS SANS ELEVATION DU TAUX.....	9		1	3	1	4	

TABLERU V

-000-

Octobre

A G E	6m	6ml-4	1-5	5-10	10	Age non précisé
N Sérums.....142						
GARCONS..... 79	11	11	18	20	15	3
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELEVATION DU TAUX DES A.C 13		2	3	6	2	
ELEVATION SIGNIFICATIVE DU TAUX DES A.C..... 5		2	1	3	2	
PRESENCE D'ANTICORPS SANS ELEVATION DU TAUX 24	2	1	6	4	10	
=====						
FILLES 63	3	9	14	13	20	
ISOLEMENT DU VIRUS ET ELEVATION DU TAUX DES A.C 8		2	3	2	1	
ELEVATION SIGNIFICATIVE DU TAUX DES A.C..... 3		1	1		1	
PRESENCE D'ANTICORPS SANS ELEVATIONS DU TAUX..... 24		1	6	7	10	

TABLEAU VI.

-oOo-

VIRUS	NOMBRE	ISOLES AU COURS DE MENINGITES
ADENOVIRUS TYPE	1	1
" "	7	4
" "	12	1
" "	17	2
HERPES VIRUS HOMINIS	3	
POLIOVIRUS TYPE	2	1
" "	3	1
ECHO VIRUS TYPE	3	1
" "	6	2
" "	9	7
COXSACKIE VIRUS B	3	1
ENTEROVIRUS NON IDENTIFIES	22	10

Les infections mixtes :

Dans un certain nombre de cas, la possibilité d'une infection mixte a été mise en évidence :

- Dans un cas il y a eu isolement d'un Herpès virus Hominis avec ascension des anticorps homologues.

De même parmi les 22 cas où un Entérovirus autre qu'un Coxsackie A 21 a été isolé, il y a eu 7 fois une ascension significative des anticorps anticoxsackie A 21 en fixation du complément; dans 3 cas il avait été isolé un Echovirus type 9, avec élévation des anticorps neutralisants homologues; il en a été de même dans les cas où ont été isolés un Coxsackie virus B 3, un Echovirus type 3, et deux Entérovirus non identifiés.

Les caractères des souches de Coxsackie virus A 21 isolées au cours de l'épidémie présente :

- Ainsi qu'il a été dit plus haut, toutes les souches sauf une, ont été isolées sur cellules K.B.

Cinq d'entre elles prises au hasard ont été inoculées sur souriceaux nouveaux-nés âgés de moins de 24 heures, par voie intra-péritonéale. Aucune d'entre elles n'a provoqué de paralysies ni de mort des animaux inoculés.

- Une (souche N° 68-2608) a été comparée à la souche prototype

* Titre infectieux sur cellules K.B.

- Prototype Kuykeniall : $10^{-6}/0,1$ ml

- Souche 68-2608 : $5.10^{-4}/0,1$ ml

* Titrage du pouvoir neutralisant du sérum de lapin N° 1092 préparé dans notre laboratoire vis-à-vis du

- Prototype Kuykendall : $1/640$

- Souche 68-2608 : $1/320$

- Enfin il a été pratiqué dans 30 cas un titrage comparatif des anticorps fixant le complément sur des paires de sérums, avec la souche prototype et la souche N° 68-2608; les résultats ont été superposables.

Il apparaît donc que le coxasckie virus A 21 à l'origine de l'épidémie rapportée ici a les propriétés antigéniques tout à fait comparables à celles de la souche prototype.

DISCUSSION

-ooo-

L'épidémie due au coxsackie virus A type 21 que nous avons été amené à étudier a été remarquable pour plusieurs raisons.

- C'est la première fois à notre que ce sérotype paraît responsable de manifestations méningées.

Jusqu'alors il avait essentiellement été rendu responsable d'infections respiratoires hautes, qu'il s'agisse d'infections naturelles (1, 6, 12) ou expérimentales (4, 11, 14, 15, 18).

Il est vrai qu'au cours de cette épidémie quelques cas de rhinopharyngites ont été décrits, quelques manifestations diverses associées avec d'autres infections à Coxsackie virus ont été également mises en évidence comme il a été dit dans le travail précédent ; cependant ce sont essentiellement les manifestations méningées qui ont dominé le tableau clinique.

- Le virus a été isolé presque aussi souvent de la gorge que des selles, alors qu'au cours de l'épidémie décrite par Johnson (6), la prépondérance de l'isolement pharyngé était frappante.

Par contre elle se rapproche en ce qui concerne son mode de terminaison de ce qu'avait démontré Bloom (1) au cours de l'épidémie ayant touché une population militaire; dans les deux cas elle a paru cesser alors qu'environ 50 % seulement de la population avait des anticorps. Certes l'étude que nous avons menée-était limitée à une population d'enfants pour qui un examen virologique avait été demandé ; il n'en demeure pas moins qu'environ 20 % de la population examinée avait des anticorps en juin et qu'en Octobre moins de 40 % paraissait immunisé (ce pourcentage est cependant nettement plus élevé si on ne tient pas compte de la tranche d'enfants compris entre 0 et 6 mois).

Cette étude sérologique montre qu'il existait déjà en juin un nombre non négligeable d'enfants ayant des anticorps; ceci ne paraît pas étonnant compte tenue du fait que durant les années précédentes il nous a été donné d'isoler un certain nombre de couches de coxsackie A 21, d'ailleurs toujours associées à des syndrômes rhinopharyngés.

La baisse du pourcentage d'enfants immunisés en septembre nous paraît facilement explicable. En effet les départs en vacances sont prépondérants au cours du mois d'août et il paraît très probable que l'épidémie commencée en juin s'est développée en juillet et août chez les enfants restés à Paris et a retrouvé en septembre une population qui lui avait échappé au cours du mois d'août, dont sont témoins les nombreux isollements des mois de septembre et octobre.

... / ...

Si la fin de l'épidémie est survenue alors qu'elle était loin d'avoir atteint toute la population infantile, il y a peut être une explication dans le fait que nous avons pu constater la survenue en octobre d'une épidémie à virus para-influenza type 3, et en novembre et décembre à virus respiratoire syncytial dont témoignent les séroconversions chez les enfants hospitalisés. Il n'est pas impossible qu'une interférence se soit produite entre les deux virus et le coxsackie A 21 dont le tropisme pharyngé paraissait jusqu'ici prépondérant.

Au cours de cette épidémie, la prédominance des manifestations cliniques pour le sexe masculin paraît tout à fait nette et concordant avec ce qui avait déjà été décrit (5, 16). Si on peut avec Gelfand penser qu'il faut expliquer cette prédominance par des différences d'ordre physiologique ou d'activités sociales dans le cas présent les conditions seules seraient en cause, il faut noter que la population qui a paru touchée de façon bruyante ne paraissait pas, au moins superficiellement, appartenir à celle qui, dans la région parisienne, a les conditions d'hygiène les plus défectueuses.

Si le coxsackie virus A 21 a été nettement prédominant dans cette épidémie, il n'en demeure pas moins que d'autres virus Entérovirus notamment ont été isolés dans le même temps; on sait que les infections mixtes dans une population donnée ne sont pas rares (7, 8, 9).

Mais de plus le problème se pose dans 8 cas d'une infection mixte chez le même malade où un virus a été isolé, avec ascension des anticorps homologues, ainsi que des anticorps coxsackie A 21 fixant le complément.

Dans le cas où a été isolé un herpès virus, il peut s'agir réellement d'une infection mixte.

Dans les 7 autres cas, la discussion est plus ouverte; bien que la réaction de fixation du complément paraisse spécifique de type pour identifier un coxsackie virus, il existe quelques réactions croisées dans un seul sens entre l'antisérum A 21 et les antigènes cox A5, A12, A14, Echo 21 et 23, mais ceci ne devrait pas rendre beaucoup moins spécifique le titrage des anticorps anticoxsackie A 21 (10). Toutefois, en ce qui concerne les 3 cas où il a paru exister une infection mixte avec le virus Echo 9, il faut noter que ces 3 cas familiaux ont été localisés à une cinquantaine de kilomètres de Paris, dans une région où l'épidémie ne paraît pas s'être manifestée; il est donc possible qu'il s'agisse d'une réaction hétérologue anamnétique, bien que l'on ne connaisse pas les réactions croisées entre Echo 9 et Coxsackie A 21 (10).

Ce fait doit remettre en mémoire la difficulté de porter un diagnostic virologique exact en incriminant un virus, alors qu'un second virus peut réellement être en cause (19).

Quant aux caractères virologiques des souches isolées, ils apparaissent au moins en ce qui concerne les propriétés antigéniques très voisins de ceux du prototype. L'absence du pouvoir pathogène pour les souris s'explique probablement du fait que le titre infectieux obtenu en culture était trop faible puisqu'il n'atteignait que 5.10^4 TCID₅₀/0,1 ml alors qu'il semble nécessaire d'obtenir au moins 10^6 TCID₅₀/0,1 ml pour paralyser les souris (13).

CONCLUSIONS

--oOo--

Au cours de la période allant de juin à décembre 1968 est apparue une épidémie due au coxsackie virus A 21 dont les manifestations cliniques ont été presque exclusivement méningées.

Les caractères de l'épidémie furent assez voisins de ceux qui sont provoqués par les autres entérovirus notamment en ce qui concerne la prédominance de l'atteinte du sexe masculin.

Quant aux caractères antigéniques des souches isolées, elles ont paru tout-à-fait comparables à celles de la souche prototype.

% global dans population examinée
sujets infectés

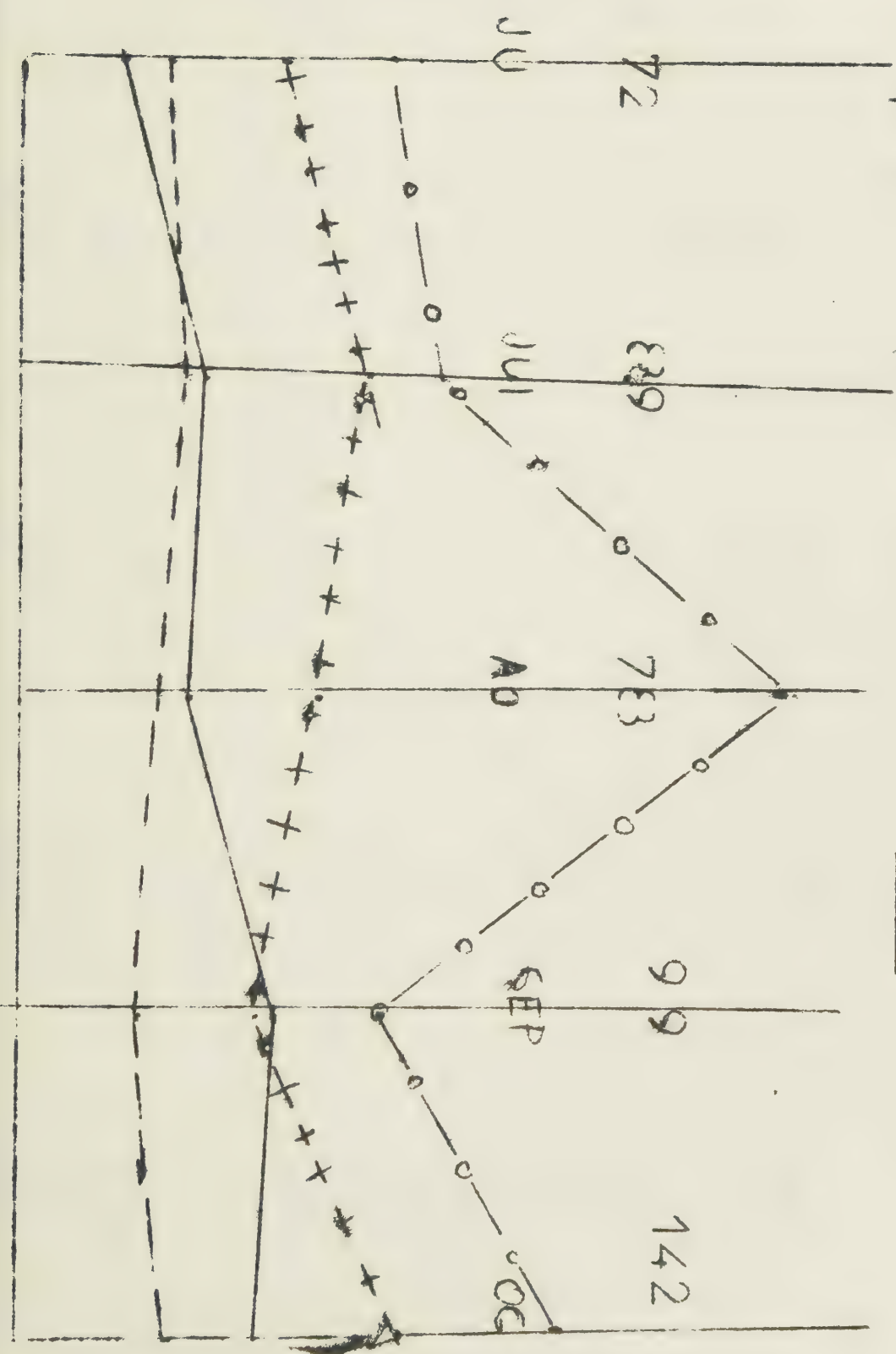
— isolant + montée AC
immuns

--- A.C.

++ total

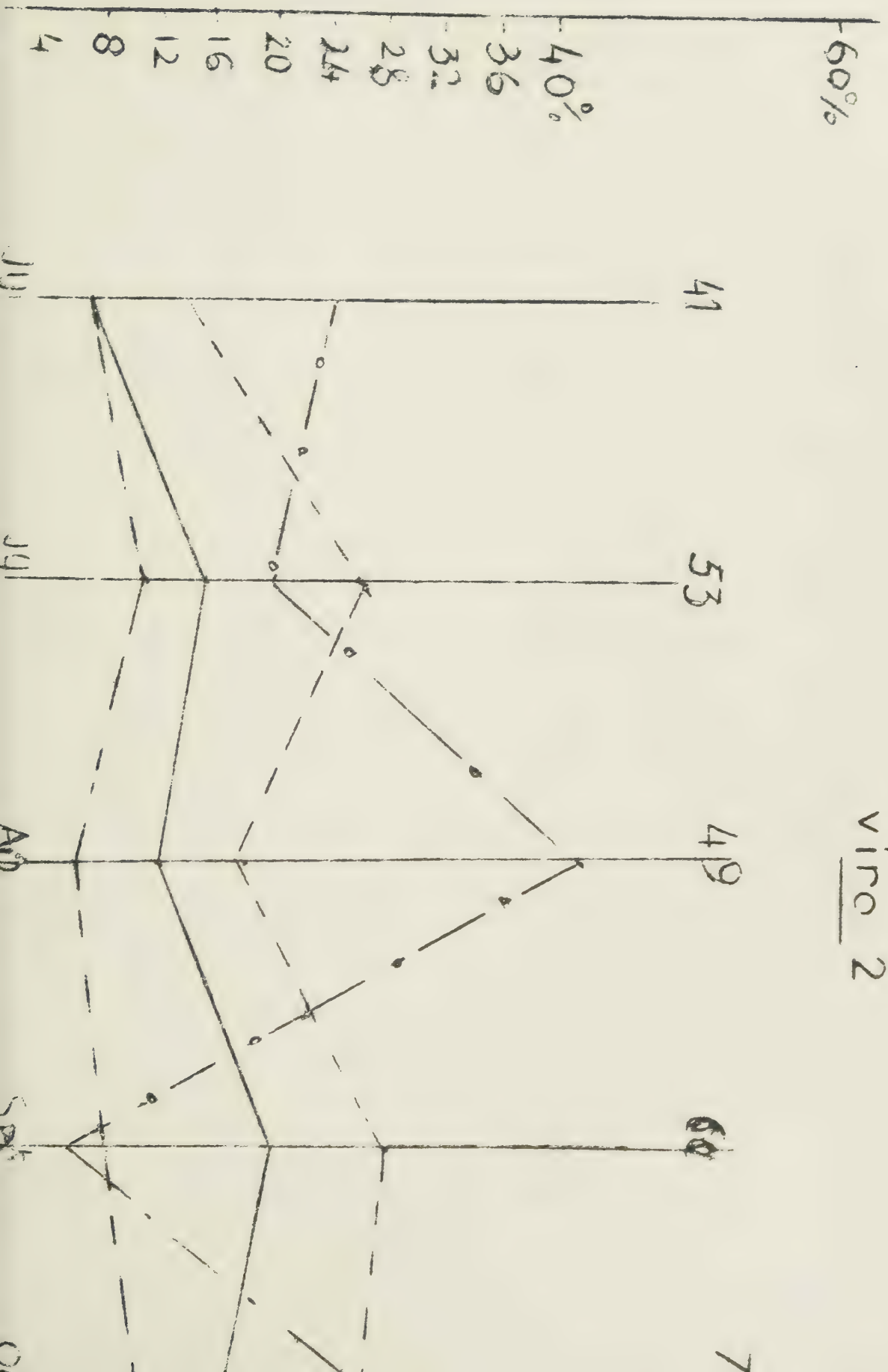
- a.c. prési

vinc



0% selon mois, chez gurons,
sujets infectés
immuns

viro 2

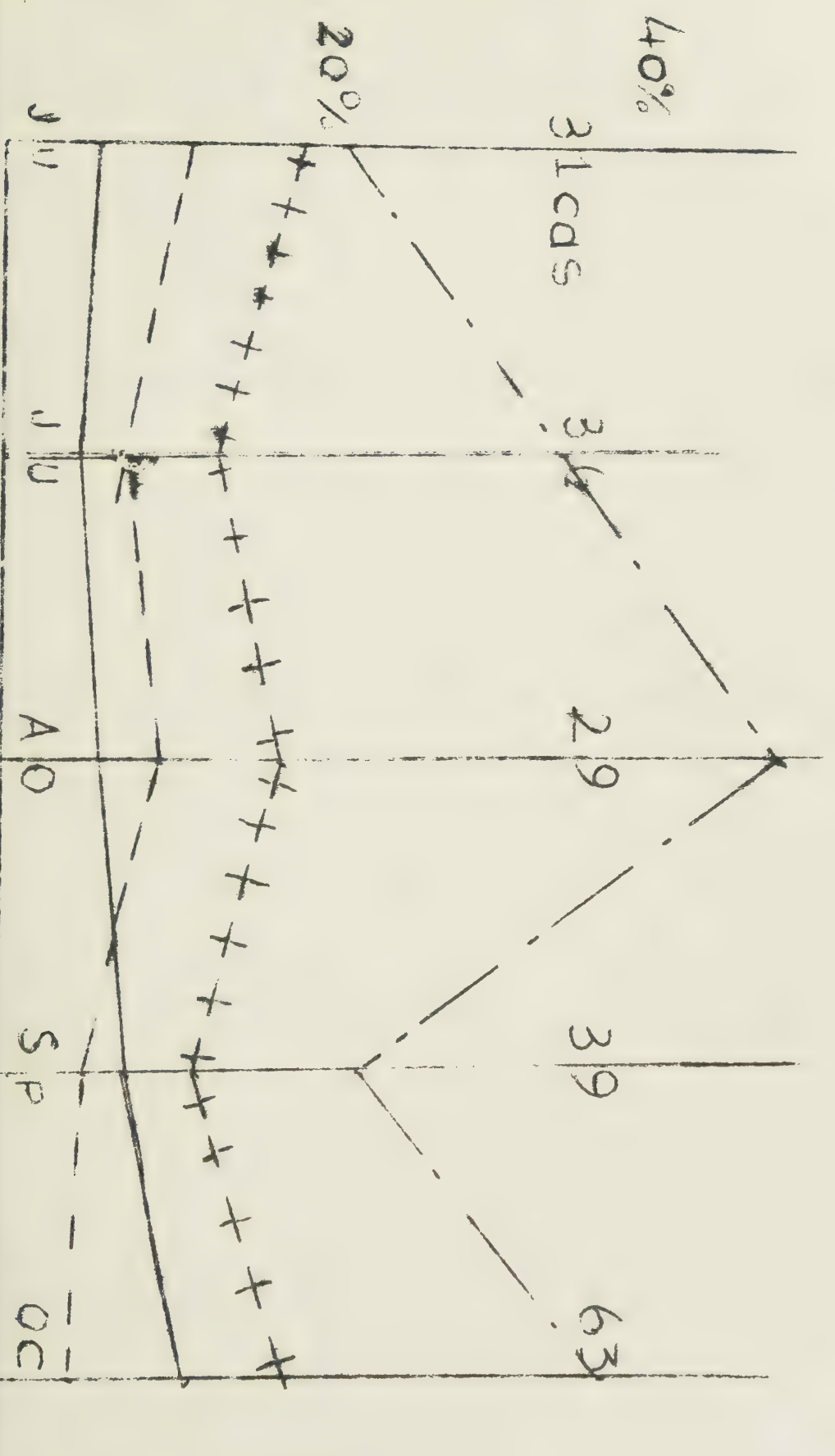




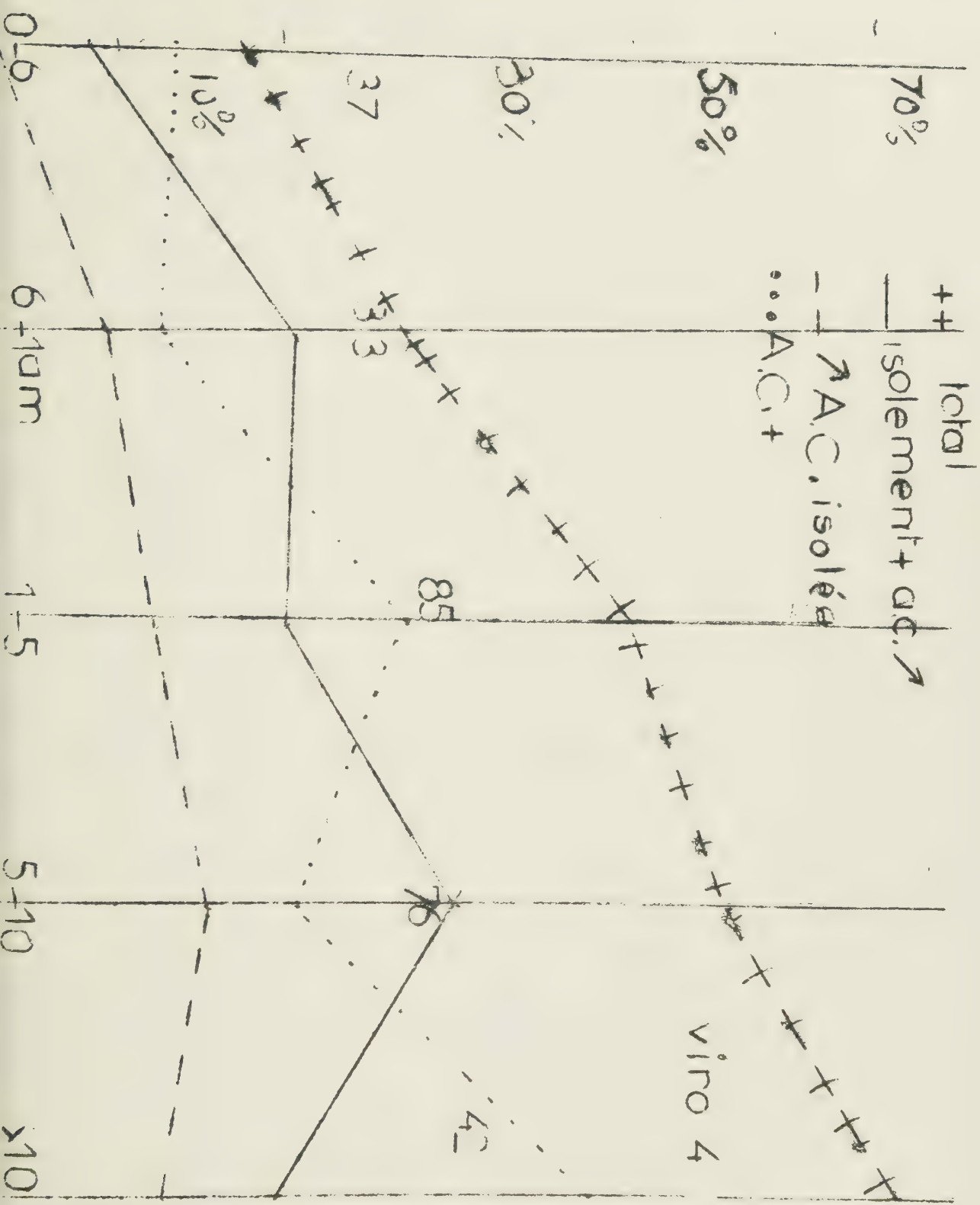
% selon mois chez les filles
sujets infectes
immuns

— — — immuns

viro 3



0/0 selon âge garçons infectés
immuns



0 selon age filles infectées
0 immunes

viro 5

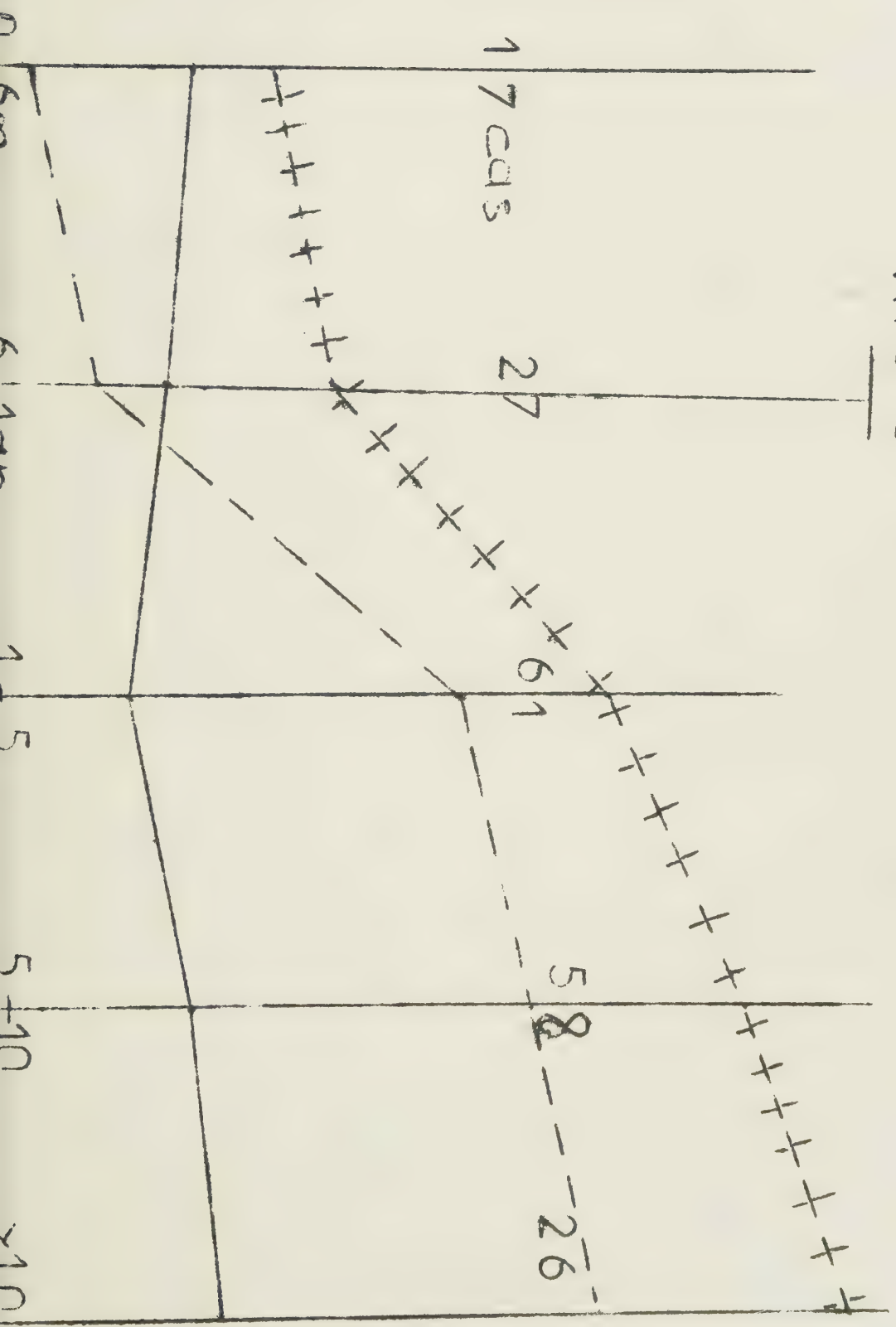
17 cas

27

61

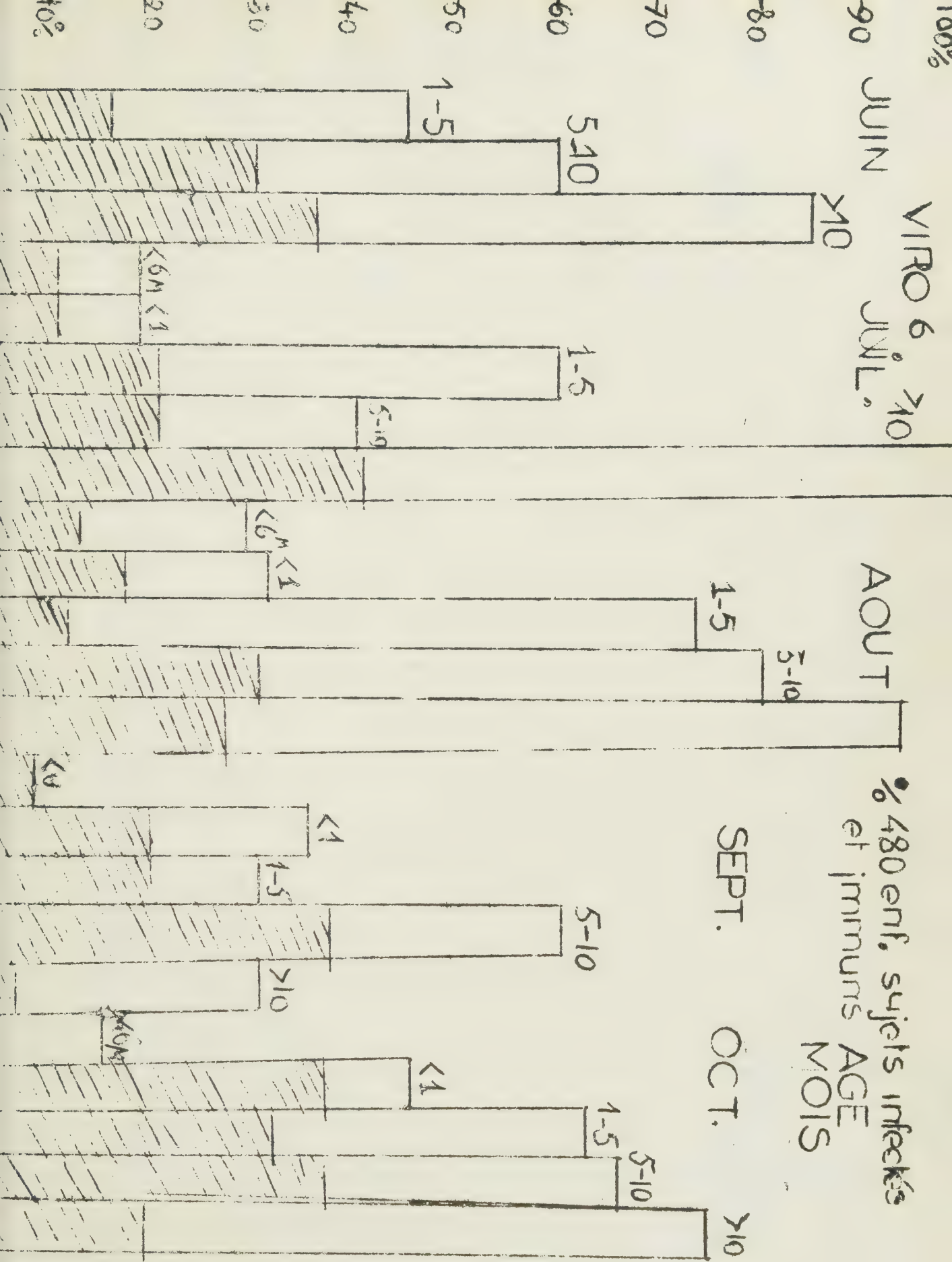
58

26



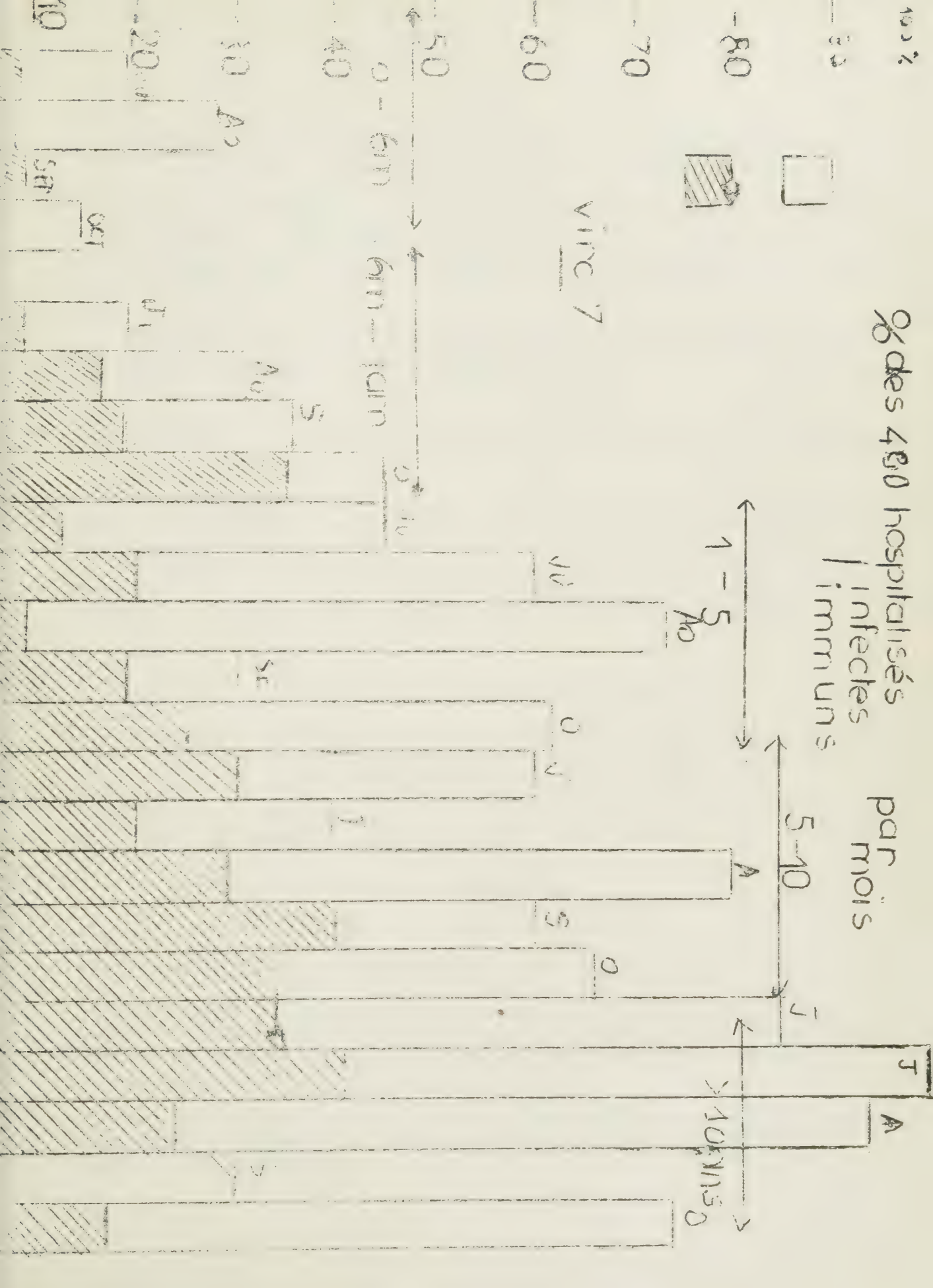
% 480 enf. sujets infectés
et immuns

AGE
MOIS



% des 480 hospitalisés infectés / immuns

par mois



Au cours de l'été-automne 1968, une épidémie de méningites virales a pu être observée à l'hôpital Trousseau à Paris.

Un grand nombre de ces méningites ont reconnu comme cause une infection à coxsackie virus A 21.

Un rappel des caractères généraux des coxsackie virus est brièvement donné :

Ce groupe est assez homogène et les critères virologiques de diagnostic d'infection à coxsackie virus et de diagnostic de type maintenant bien cofidiés et sûrs.

On présente ensuite de manière succincte les observations des malades (89) étudiés dans les services de l'hôpital Trousseau chez qui un coxsackie virus A 21 a été isolé.

A) l'étude de ces cas sur le plan clinique : est conforme aux notions classiques en ce qui concerne l'épidémiologie : âge jeune d'abord - l'épidémie s'est développée en deux vagues juillet, août et septembre-octobre à partir d'un foyer localisé probablement à l'intérieur du confluent de la Seine et de la Marne et s'est arrêtée brusquement à l'entrée de l'hiver.

Les cas cliniquent montrent :

1°- que les garçons sont plus souvent atteints

2°- une forte prédominance des formes méningées : parmi ces formes 1/3 se sont accompagnées de douleurs abdominales et deux fois des signes encéphaliques ont été notés.

3°- parmi les formes non méningées, les symptômes ont été variables mais peu grave dans l'ensemble.

B) l'étude virologique a comporté :

1°- l'isolement et l'identification du virus

2°- l'étude de neutralisation du virus par le sérum des malades

3°- une étude comparative des neutralisations par les virus isolés et les souches témoins Delpy et Bethesda de Coxsackie A 21 car il semblait étonnant que ce virus soit responsable d'affections méningées.

4°- une étude des sera de tous les enfants ayant subi un examen virologique pendant la durée correspondant à l'épidémie, par fixation de complément..

... / ...

Ces différentes méthodes ont montré

1°- qu'il s'agissait bien d'une infection à coxsackie A 21 avec montée des anticorps neutralisants, dans le grand nombre de cas.

2°- l'étude comparative des sera montre une ascension du nombre de sujets présentant des anticorps anti-coxsackie A 21 qui est de 50 % environ à la fin de l'épidémie.

En conclusion

L'épidémie observée en été, automne 1968 à l'hôpital Troussseau due au virus coxsackie A 21 est particulière par son net tropisme méningé. On n'avait jusque là décrit que des atteintes respiratoires dans la pathologie de ce virus.

-----oOo-----

BIBLIOGRAPHIE

--oOo--

1. BLOOM H.H. JOHNSON K.M. MUFSON M.A. CHANOCK R.M.
- Acute respiratory disease associated with Coxsackie A 21 virus infection II. Incidence in military personnel : observations in a non recruit population. J. Amer.med.Ass. 1962, 179, 120-125.
2. BRICOUT F. FONTAINE J.L. REGNIER J. BAHEUX G. GUY GRAND D. MOEL H. - La place des virus dans l'etiologie des appendicites aiguës de l'enfance. Presse Med. 1966, 74, 2735-2737.
3. BRICOUT F. - Infections à coxsackie virus Encycl. med. chirurg. (mal. infectieuses), 1967, 8056 D 10.
4. BUCKLAND F.E. BYNOE M.L. TYRRELL J.A.J. - Experiments on the spread of colds II. Studies in volunteers with coxsackie virus A 21. J. Hyg. (Camb. 1965, 63, 327-343.
5. GELFAND H.M. - Occurrence on the nature of coxsackie and Echovirus. Progr. med. virol 1961, 3, 190-244.
6. JOHNSON K.M. BLOOM H.H. MUFSON M.A. CHANOCK R.M.
- Acute respiratory disease associated with coxsackie virus infection I. Incidence in military personnel: observations in recruit population. J. Amer. med. Ass. 1962, 179, 112-119.
7. JOHNSON R.T. SHUEY H.E. BUESCHER E.L. - Epidemic central nervous system disease of mixed enterovirus etiology. I. clinical and epidemiologic description. Amer. J. Hyg. 1960 71, 321-330.
- 8 - JOHNSON R.T. SHUEY H.E. BUESCHER E.L. - Epidemic central nervous system disease of mixed enterovirus etiology. II Analysis of laboratory investigations. Amer. J. Hyg, 1960, 71, 331-341.
9. JOHNSON I. - A virological clinical and epidemiological study of coxsackie virus infection Bobuslänings AB-Udevalla, 1955, 5-30.
10. KAMITSUKA P.S. LOU T. Y FABIYI A. WENNER H.A - Preparation and standardisation of coxsackie virus reference antisera I. For twenty-four group A viruses Amer. J. Epid. 1965 81, 283-306.

... / ...

11. LANG D.J. CATE T.R. COUCH R.B. KNIGHT J. JOHNSON K.M.
- response of volunteers to inoculation with hemog-
glutinine negative variants of coxsackie A 21 virus. J.
clin. Invest. 1965, 44 1125-1131.
12. MC DONALD J.C. MILLER D.L. ZUCKERMAN A.J. PEREIRA M.S.
- Coe (coxsackie A 21) virus para influenza virus and
other respiratory virus infection in the R.A.F. 1958-
1966. J. Hyg (Camb) 1962, 60, 235-248.
13. MUFSON M.A. KAWANA R. BLOON H.H. GORSTEIN F. CHANOCK R.M.
- Pathogenicity of coxsackie A 21 virus for suckling
mice F.S.E.S.M 1968, 128, 237-246.
14. PARSONS R. BYNOE M.L. PEREIRA M.S. TYRRELL D.A.J. - Inocu-
lation of human volunteers with strains of coc virus
isolated in Britain. Brit. Med. J. 1960, 1776-1778.
15. PATEL N. BUTHULA D.A. WALKER J.S. - Controlled studies
of coxsackie A 21 virus in volunteers. J. Infect. Dis. :
1964, 114, 87-94.
16. PORTNOY B. MANES B. PIERCE N.F. LEEDOM J.M. KUNZMAN E.E.
WERLE P.F. - Aseptic meningitis associated with Echovirus
type 9 infection. Calif. Med. 1965, 102, 261-267.
17. ROSEN L. - A hemagglutination inhibition technique for
typing adenovirus. Amer. J. Hyg. 1960, 71, 120-128.
18. SPICKARD A. EVANS H. KNIGHT V. JOHNSON K.M. - Acute
respiratory disease in normal volunteers, associated with
coxsackie A 21 viral infection. III. Response to naso-
pharyngeal and enteric inoculation J. Clin. Invest. 1963,
42, 840-852.
19. VERLINDE J.O. WILTERKIND J.B. MOUTON R.P. - Presence of
two interfering enteroviral agents (Echovirus type 9 and
poliovirus type 2) in the human central nervous system
Arch. Ges. Virusforsch, 1961, 10, 399-407.

